W. Ott

1971

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes

(Direktor: Professor Dr. med. G. DHOM)

und der

Abteilung für experimentelle Pathologie

der Firma Dr. Karl Thomae GmbH

(Leitung: Privatdozent Dr. med. H. UEBERBERG)

PLURIGLANDULÄRER 'REBOUND-EFFEKT' BEI NEUGEBORENEN RATTEN NACH GLUKOKORTIKOIDGABEN IN DER SCHWANGERSCHAFT

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt

von

Werner Ott

geb. am 21. 10. 1944 in Ebingen/Württbg.

Dekan: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF

Referent: Professor Dr. med. G. DHOM

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 13. 7. 71 abgelegt.

Meinem Großvater - Herrn Architekt Josef Ott -

in Dankbarkeit gewidmet

'I saw that one inquiry only gave occasion to another, that book referred to book, that to search was not always to find, and to find was not always to be informed; and that thus to pursue perfection was, like the first inhabitants of Arcadia, to chase the sun, which when they had reached the hill where he seemed to rest, was still beheld at the same distance from them'

Samuel Johnson
Preface to the English
Dictionary, 1755

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1 - 3
B. Material und Methode	4 - 18
C. Ergebnisse	19 - 56
D. Diskussion	57 - 70
E. Zusammenfassung	71 - 72
F. Schrifttum	73 - 102
G. Danksagungen	103
H. Lebenslauf	104 - 105

A. EINLEITUNG

Die "Endokrinologie der Fetalzeit" ist ein Forschungsgebiet der klinischen und experimentellen Endokrinologie, dem zunehmend mehr Aufmerksamkeit geschenkt wird (DICZFALUSY, 1964, 1967a, b; 1969a, b; VILLEE et al., 1964; DICZFALUSY et al.,1965; MITCHELL, 1967; C.A. VILLEE, 1969; D.B. VILLEE, 1969a, b; YOUNGLAI et al., 1969; PECILE & FINZI, 1969). Dieser Problemkreis erhält seine aktuelle Bedeutung nicht zuletzt durch die steigende Verwendung hochwirksamer Steroide in der Therapie des rheumatoiden Formenkreises, des Nephrotischen Syndromes, der allergischen Erkrankungen bis hin zur Anaphylaxie - um nur einige Komplexe zu nennen.

Trotz intensiver experimenteller Forschung (JOST, 1948, 1956, 1957, 1961, 1966, 1968; JOST et al., 1955, 1956a, b; COHEN, 1958, 1959, 1960, 1963; EGUCHI, 1960, 1961; ANGERVALL, 1962; ANGERVALL et al., 1963, 1964, 1965, 1969; MILKOVIC et al.,1958, 1959, 1961, 1962, 1963, 1969 u.a.) und ausgedehnter klinischer Beobachtung (PREISLER, 1960; HARTL, 1961; LOHMEYER, 1961, 1962; GUEGUEN, 1962; WIEDEMANN, 1962; REISERT, 1962; CHASSAGNE,

1963; DAVIS, 1963; DÖRING, 1965; MULLER et al. 1965; ROLF, 1966; STEVANOVIC, 1966 u.a.) ist wenig darüber bekannt, auf welche Weise und in welchem Ausmaß eine Therapie mit NNR-Steroiden während der Schwangerschaft die Entwicklung des fetalen Endokriniums beeinflußt.

Störungen des Wachstums, das Auftreten einer sekundären NNR-Insuffizienz (DeCOSTA et al. 1952; MARGULIS et al. 1954; BONGIOVANNI et al. 1960; LOHMEYER, 1961; HOTTINGER, 1961, 1963; OPPENHEIMER, 1964 u.a.), aber auch die - im Tierexperiment unbestrittene (FRASER et al. 1951, 1954, 1957; KALTER, 1957, 1959; CLAVERT et al. 1961, 1965; LORKE, 1963, 1965, s.a. GOTTSCHEWSKI, 1965; WALKER, 1967; JURAND, 1968; LOEVY, 1968 u.a.) - Gefahr teratogener Schädigung des Foeten (vereinzelt auch für den Menschen beschrieben: HOTTINGER, 1961, 1963; APGAR, 1966; LAPLANE et al. 1968) erfordern eine besonders strenge Indikationsstellung während der Gravidität (s.a. JOB et al., 1966; KAISER et al., 1968). Dies gilt in erhöhtem Maße in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft, d.h. in der Zeit der Organogenese.

Unsere Untersuchungen sollen dazu beitragen, qualitativ

(morphologisch) und quantitativ (gravimetrisch und histometrisch) den Effekt unterschiedlicher Glukokortikoide auf neugeborene Ratten zu erfassen. Dazu behandelten wir gravide Ratten vom 12. Trächtigkeitstag bis zum Tag der Geburt mit verschiedenen handelsüblichen Glukokortikoiden und bestimmten bei den Neugeborenen am 0., 7. und 14. Lebenstag das Körper-, Nebennieren-, Schilddrüsen- und Hypophysengewicht sowie die Mitoserate und die Zelldichte (=relative Zellgröße) in der Nebennierenrinde.

B. MATERIAL UND METHODE

Die Untersuchungen wurden im Zeitraum vom 3.8.1969 bis zum 12.9.1969 in der Abteilung für experimentelle Pathologie (Priv.Doz. Dr. H. UEBERBERG) der Dr.Karl Thomae GmbH. in Biberach durchgeführt. Es standen die Substanzen: Cortison der Firma Schering Charge-Nr. 08984, Corticosteron der Firma Organon Nr. 7232 und Dexamethason der Firma Organon WE-Nr. 140104 zur Verfügung.

Tiermaterial:

17 juvenile weibliche Ratten, Stamm 'SPF-FW 49' /Biberach, Alter ca. 60 Tage, Gewicht ca. 230 Gramm.

Haltung:

a) Raum: Keimarme Bedingungen, konstante Temperatur und Luftfeuchtigkeit durch Vollklimatisierung ($20^{o}C \pm 0,5^{o}C$ bei 55-60% relativer Luftfeuchte). Regelmäßiger, 12-stündiger Hell-Dunkelrhythmus. Während der Helligkeitsperiode von 7.00-19.00 Uhr herrschte eine Beleuchtungsstärke von 270-300 Lux.

b) Käfige: Einzelhaltung in Vollmakrolon-Käfigen Typ 2 mit Altromin-Einstreu. Käfige und Einstreu wurden nach Bedarf gewechselt.

c) Futter: Altromin R-10 Mischfutter und Wasser ad libitum. Das Wasser wurde in Trinkflaschen gereicht.

Versuchsanordnung:

a) Eingewöhnung: Die Tiere wurden im Alter von ca. 50 Tagen, eineinhalb Wochen vor Versuchsbeginn, in die Zelle eingeschleust.

b) Paarung: Ein größeres Kollektiv Weibchen (40) wurde über Nacht mit männlichen Ratten (40) erwiesener Fertilität (Alter ca. 50 Tage) des gleichen Stammes im Verhältnis 1:1 verpaart. Morgens wurden Vaginalabstriche hergestellt und auf das Vorhandensein von Spermien hin untersucht. Waren diese vorhanden, so galt dieser Tag als erster Trächtigkeitstag. War eine Paarungsnacht erfolglos verlaufen, so wurde die Paarung in der darauffolgenden Nacht wiederholt. Die Paarungen wurden so lange durchgeführt, bis eine ausreichende Anzahl (17) besamter Tiere zur Verfügung stand.

c) Applikation: Subkutane Verabreichung jeweils vormittags von 8.00-9.00 Uhr und nachmittags von 16.00-17.00 Uhr vom 12.-22. Trächtigkeitstag einschließlich.

d) Substanzen: Die drei Substanzen: Cortison, Corticosteron und Dexamethason wurden zunächst in absolutem Aethanol gelöst. Diese Stammlösung wurde kurz vor der Applikation

mit 0, 9%iger NaCl-Lösung im Verhältnis 1:3 verdünnt. Die Endkonzentration war so gewählt, daß alle Tiere 0, 6 ml pro injectionem s. c. appliziert erhielten. Die tägliche Dosismenge des Cortison übernahmen wir von ANGERVALL et al. (1969), die wirkungsäquivalente Dosismenge des Corticosteron berechneten wir aus dem Wert für die "cytotoxische Einheit" (cytocidal unit, die zur Zellabtötung notwendige Menge eines Wirkstoffes), dabei entsprechen 1 Gramm Cortison = 1 Gramm Corticosteron = 0, 25 Gramm Hydrocortison (PSCHYREMBEL, (1969). Die Berechnung einer äquipotenten Dosis für Dexamethason stützte sich auf die Ergebnisse von zwei Vorversuchen (a. 100 Gamma tgl. und b. 75 Gamma tgl.) und auf Angaben aus der Literatur (s.u.).

Es ergab sich dabei eine Tagesdosis von 1500 Gamma (10^{-6} Gramm) Cortison, 1500 Gamma Corticosteron und 2 Gamma Dexamethason. Das Kontrollkollektiv erhielt 0, 6 ml Aethanol mit 0, 9%iger NaCl-Lösung im Verhältnis 1:3 verabreicht.

e) Versuchsgruppen: Die trächtigen Ratten wurden zufällig in 4 Versuchsgruppen eingeteilt:

Gruppe 1: (Tier Nr. 1 - 5) Kontrollgruppe (K)

Gruppe 2: (Tier Nr. 6 - 9) Cortisongruppe (C)

Gruppe 3: (Tier Nr. 10 - 13) Corticosterongruppe (CS)

Gruppe 4: (Tier Nr. 14 - 17) Dexamethasongruppe (D)

f) Gewichtskontrollen: Es wurden Wägungen am 1. und 7. Tag post conceptionem (p. c.) und dann täglich zur Kontrolle der Therapie vom 12.-22. Trächtigkeitstag durchgeführt. Die Wägungen erfolgten jeweils vormittags, unmittelbar vor der ersten Substanzgabe.

g) Sektionstechnik: Jeder spontane Wurf wurde zufällig in drei Gruppen unterteilt. Hiervon wurde ein Drittel am Tage der Geburt, ein Drittel am 7. und ein Drittel am 14. Lebenstag durch Aethernarkose getötet. Für die Feinpräparation wurde ein Stereomikroskop (Vergrößerung 1:10) verwendet. Um einen Gewichtsverlust durch Austrocknung zu vermeiden, wurden alle Organe sofort nach ihrer Präparation gewogen (Wägegenauigkeit: $\pm$ 0,05 mg). Nach der Tötung des letzten Drittels (d.h. 14 Tage nach dem Wurf) wurden auch die Muttertiere getötet. Bei den Muttertieren konnte 14 Tage nach dem Absetzen der Behandlung keine signifikante Abweichung der Körpergewichte und der untersuchten endokrinen Organgewichte gegenüber dem Kontrollkollektiv festgestellt werden.

Untersuchungen:

a) Feststellung der Anzahl der lebenden und toten Neugeborenen und der Geschlechtsverteilung im Wurf.

b) Feststellung des gesamten Wurfgewichtes und Berechnung des mittleren Wurfgewichtes.

c) Feststellung des Körpergewichtes des Neugeborenen am Tötungstermin.

d) Feststellung des Nebennierenfrischgewichtes und Berechnung des durchschnittlichen Nebennierengewichtes. Hierbei wurden die Gewichte der linken und rechten Nebenniere zusammengenommen. Eine Trennung nach dem Geschlecht wurde nicht vorgenommen, da die geschlechtsdifferente Gewichtsentwicklung (ADDIS & GRAY 1950; VAN DORP & DEANE 1950; JOSIMOVICH et al. 1954; BACA & CHIODI 1965; LOMBARD DES GOUTTES 1966; VON SEEBACH & DHOM 1969) erst ab der 5. Lebenswoche nachgewiesen werden kann.

Die rechte Nebenniere wurde in 10%igem Neutralformalin fixiert, der Gefrierschnitt mit Sudanschwarz B (Lisson) gefärbt. Die linke Nebenniere wurde in Bouin (ca. 2 Stunden) fixiert. Es wurden je 3 Paraffinschnitte (10 μ) hergestellt: einer für die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE), einer wurde nach Goldner gefärbt, der Dritte blieb ungefärbt, um bei Erweiterung der Fragestellung verfügbar zu sein.

e) Zur Klärung der Frage, ob die Gewichtsveränderungen der Nebennieren in den Versuchsgruppen eine Beeinflussung der Zellgröße und/oder eine quantitativ erfaßbare Änderung des Zellbestandes zur Folge hat, wurde die Zelldichte ("relative Zellgröße") bestimmt. Hierzu wurden nach 800-facher Ver-

größerung auf Transparent-Photopapier 10 konstante Quadrate mit einer Kantenlänge von 6:3 cm ausgezählt. Ausgezählt wurden alle vollgetroffenen Parenchymzellkerne an den nach Goldner gefärbten Präparaten. Dabei wurde streng zwischen der sich entwickelnden Zona glomerulosa und der äußeren Zona fasciculata unterschieden (s.a. YOSHIMURA et al. 1968; PAPPRITZ 1970; DHOM et al. 1971). Diese Untersuchung liefert mit der Zahl der Zellkerne pro Flächeneinheit ein relatives Maß für die Zellgröße.

f) Die Mitoserate wurde mittels Rastereinsatz eines Meßokulars (Endvergrößerung ebenfalls 1:800) bestimmt, da hierfür die Möglichkeit der Feineinstellung mittels Mikrometerschraube unerläßlich ist. Dabei wurden 100 Raster in der Zone der größten Proliferation, der Zona glomerulosa (PAPPRITZ 1970) ausgezählt.

g) Die Kerngrößenmessungen (KRACHT et al. 1954; HALASZ 1955, 1958; INKE et al. 1958; OEHLERT et al. 1960; PALKOVITZ 1961; HOLLEY 1965; STARK et al. 1965; MERKLE 1968; MITRO et al. 1970; DHOM et al. 1971) an den Nebennieren mit dem Teilchengrößenanalysator TGZ-3 (Zeiss/Oberkochen) konnten leider nicht ausgewertet werden, da sich bei der statistischen Prüfung die Klassenbreite als zu groß erwies.

h) Feststellung des Schilddrüsenfrischgewichtes und Berechnung des durchschnittlichen Schilddrüsengewichtes.

i) Feststellung des Hypophysenfrischgewichtes und Berechnung des durchschnittlichen Hypophysengewichtes.

Schilddrüsen und Hypophysen wurden in Bouin (ca. 1 Stunde) fixiert und in Paraffin eingebettet.

(Anmerkung: Die ebenfalls untersuchten Gonaden werden wegen der statistisch nicht auswertbaren Anzahl nicht berücksichtigt.)

Berechnungen:

Die bei fortschreitendem Alter der Neugeborenen erwartungsgemäß aufgetretenen Korrelationen zwischen Mittelwerten und Varianzen der Körper-, Nebennieren-, Schilddrüsen- und Hypophysengewichte ließen sich durch eine logarithmische Transformation der Daten ausschalten. Die Varianzen (4 Behandlungen (i), 3 Zeiten (j) = 12 Varianzen (s^2_{ij})) der Körper- und Organgewichte erwiesen sich im BARTLETT-Test als homogen. Für die Berechnung des Versuchsfehlers (s^2_R) wurde folgendes Schema einer Varianz-Analyse zugrunde gelegt (KOSSWIG 1969, 1970b):

Tabelle 1:

Variations-Ursache	Symbole	Freiheitsgrade FG	Summe der Abweichungsquadrate SQ	Durchschnittsquadrat SQ/FG = s^2
Gesamt	T	(n-1)	SQ_T	
zw. Muttertieren innerhalb Behandlungen u. Zeiten	M	$3\sum(p-1) = m$	SQ_M	
Fragestellung	G			
Zeit	(Z)	2		
Behandlung	(B)	3 } 11	SQ_G	
Wechselwirkung	(ZB)	6		
Versuchsfehler	R'	$(n-1)-(m+11)=\nu_R$	$SQ_R, = SQ_T - (SQ_M + SQ_G)$	$s^2_R, = SQ_R/\nu_R$

Bemerkungen: n = Anzahl der Einzelwerte der Neugeborenen
p = Anzahl Muttertiere innerhalb Behandlungsgruppe

Da, wie aus Tab. 2 hervorgeht, die Zellenhäufigkeiten (Anzahl der Summanden n_{ij}) in den Zwei-Wege-Tafeln "Zeit/Behandlung" ungleich sind, ist eine orthogonale Zerlegung der elf Freiheitsgrade der Fragestellung (s. o. Schema) nicht möglich. Die faktorielle Varianzanalyse zur Aufgliederung dieser 11 Freiheitsgrade ist nach einem bei SNEDECOR & COCHRAN (1967, p. 475 ff.) angegebenen Verfahren durchgeführt worden. Die dort geforderte Voraussetzung für die Methode der "ungewogenen Mittelwerte" (-"if the disparity in the n_{ij} is small - say within a 2:1 ratio"-) ist, wie aus Tab. 2 hervorgeht, weitgehend erfüllt. In den Abschnitten über die Mitteilung der Ergebnisse (C.) sind die den Varianzanalysen zugrunde liegenden Zwei-Wege-Tafeln in der Form ihrer logarithmischen Mittelwerte als $\bar{y}_{ij} \cdot 10^2$ wiedergegeben. Der Versuchsfehler ist nach SNEDECOR und COCHRAN (1967) als $s_R^2 = s_R^2,/n_h$ berechnet. Hierin ist n_h das harmonische Mittel der Zellenhäufigkeiten n_{ij} (SNEDECOR & COCHRAN p. 475).

Die Varianzanalyse der Mittelwerte nimmt damit folgende Form an, wobei $\bar{y}_{ij} = y_{ij}$ gesetzt ist:

Tabelle 2:

Faktor	Symbol	Index	FG	SQ	$s^2 = SQ/FG$
Zeit	Z	j	2	$4 \sum_j (\bar{y}_{.j} - \bar{y}_{..})^2 = SQ_Z$	*1)
Behandlung	B	i	3	$3 \sum_i (\bar{y}_{i.} - \bar{y}_{..})^2 = SQ_B$	*2)
Wechselwirkung	ZB	ij	6	$i,j\ (y_{ij} - \bar{y}_{i.}) - (\bar{y}_{.j} - \bar{y}_{..})^2 = SQ_{ZB}$	*3)
Versuchsfehler			(n-1)-(n+11)	$SQ_{R'}$	$s^2_R = s^2_{R'}/n_h$

i = 1, 2, 3, 4 (Zeilenindex, Behandlungen)

j = 1, 2, 3 (Spaltenindex, Zeit)

*1) Abweichung der Spaltenmittel vom Gesamtmittel

*2) Abweichung der Zeilenmittel vom Gesamtmittel

*3) Unterschied der Abweichungen der Einzelwerte vom Zeilenmittel gegenüber den Abweichungen des entsprechenden Spaltenmittels vom Gesamtmittel (s. LINDER, 1964, S. 117 und WEBER, 1967, S. 280).

"Für die Interpretation einer faktoriellen Varianzanalyse ist die Beurteilung der Wechselwirkungen von maßgebender Bedeutung. Der biometrische Weg hierzu führt über die Aufspaltung der Freiheitsgrade und der zugehörigen Summen von Abweichungsquadraten" (KOSSWIG, 1970 a).

Die vorliegenden Versuche stellen Zeit-Wirkungsbeziehungen dar, in denen untersucht werden soll, wie sich die Behandlungen auf den Verlauf der Körper- und Organgewichte auswirken. Zu klären ist deshalb zuerst, ob sich zwischen 2 oder mehreren Behandlungen formgleiche Zeit-Wirkungskurven - im vorliegenden Fall bei drei Beobachtungszeiten entweder Geraden oder Parabeln 2. Grades - ergeben. Die Beantwortung dieser Frage erfolgt über die Aufgliederung der 6 Freiheitsgrade (FG, s.o.) gebildet. Die 3 Differenzen innerhalb der Spalten sind Ausdruck der Wechselwirkung Zeit x Behandlung. Die sich hieraus errechnenden 6 Varianzen werden gegen den Versuchsfehler s^2_R getestet. Der kleinste nicht signifikante F-Wert ($2,\nu_R$ Freiheitsgrade) bedeutet, daß die drei Einzeldifferenzen dieser beiden Behandlungen von ihrer mittleren Differenz nur zufällig verschieden sind, d.h. diese beiden Zeit-Wirkungskurven sind formgleich. In einem 2. (2 Kombinationen) und anschließendem 3. Schritt (eine Kombination) wird in analoger Weise geprüft, ob die Formgleichheit

der Zeit-Wirkungskurven dieser Behandlungen auch für die 3. und gegebenenfalls zusammen mit dieser auch für die 4. Behandlung nachweisbar ist. Als Ergebnis der Untersuchungen sei hier bereits vorweggenommen, daß die Kontrollen in allen Fällen einen andersartigen Verlauf (signifikante Wechselwirkung) als die Steroidbehandlungen aufweisen. Nach der Analyse der Wechselwirkungen (6 Freiheitsgrade) ergab sich folgende Aufgliederung der 11 Freiheitsgrade der Fragestellung:

a) für das Körper-, Nebennieren- und Hypophysengewicht

	FG	
Kontrolle, zwischen Zeiten	2 < 1 (l), 1 (q)	
Steroide, zwischen		(l) = lineare -
Behandlungen	2	(q) = quadratische -
Zeiten	2 < 1 (l), 1 (q)	Komponente der Regression
Wechselwirkungen	4 (n. s.)	(n. s.) = nicht signifikant
Kontrolle gegen Steroide	1	

11 Freiheitsgrade

b) für das Schilddrüsengewicht

Kontrolle, zwischen Zeiten	2 / 1 (l) \ 1 (q)
Cortison, zwischen Zeiten	2 / 1 (l) \ 1 (q)
Corticosteron, Dexamethason zwischen Behandlungen	1
Zeiten	2 / 1 (l) \ 1 (q)
Wechselwirkungen	2 (n. s.)
Kontrolle gegen Cortison gegen Corticosteron und Dexamethason	2

11 Freiheitsgrade

Es wurden nun durch Aufspaltung der beiden Freiheitsgrade für den Faktor Zeit in die lineare (l) und quadratische Komponente (q) der Regression die zugehörigen Regressionsgleichungen für die Zeit-Wirkungsbeziehungen über Orthogonalpolynome $y = a'_o + a'_1 x + a'_2 x^2$ mit $x = \frac{z_j - 7}{7}$ $(x = -1, 0, +1)$ mit anschließender Rücktransformation auf die z-Skala der Abszisse (z=0., 7., 14. Tag) als $y = a_o + a_1 z + a_2 z^2$ berechnet. Ist die quadratische Komponente (q) nicht signifikant, so bedeutet dies, daß die Zeit-Wirkungsbeziehung linear ist, d.h. a_2

ist von Null nur zufällig verschieden [1].

Die Wirkung der Steroidbehandlung auf die postnatale Entwicklung der Körper- und Organgewichte ergibt sich aus dem Vergleich dieser Zeit-Wirkungskurven mit der zugehörigen Kontrollkurve. Ausdruck der W i r k u n g sind damit die sich hieraus ergebenden Differenzkurven. Da die Kontrollkurven in allen Fällen parabolisch verlaufen, sind die Differenzkurven - unabhängig davon, ob die Zeit-Wirkungsbeziehung der Steroidbehandlungen linear oder nicht linear sind - in jedem Falle auch ihrerseits Parabeln. Bei der Diskussion dieser Differenzparabeln ist die Lage des Scheitelpunktes (größter Abstand zur Kontrolle) im Hinblick auf den Faktor Zeit (z-Koordinate) das entscheidende Kriterium der Interpretation.

ad. Kernzählungen (Zelldichte):

Für die Beurteilung der Ergebnisse wird der Versuchsfehler in der üblichen Weise als $s^2_R = (SQ_T - SQ_G)/\nu_R$ (Symbolik s. o.) bestimmt. Verglichen werden mit dem DUNCAN-Test (=mehrfache Mittelwertsvergleiche, WEBER, 1967, S. 257) einmal die Mittelwerte der Behandlungen innerhalb der Zeiten und zum

---

1) In den Tabellen der Regressionskoeffizienten (s. Ergebnisse) mit dem Symbol (o) gekennzeichnet.

anderen die Mittelwerte der Zeiten innerhalb der Behandlungen.

ad. Mitosen

Aus den Zählungen werden gruppierte Stichproben mit den Klassen 0, 1, 2 und 3 gebildet (eine Rate von mehr als 3 Mitosen in einem Raster wurde nicht beobachtet) und über den Dispersionsindex $\chi^2 = \frac{(x_i - \bar{x})^2}{\bar{x}}$; FQ = n-1 (SACHS, 1968, S. 190 ff.) auf eine Übereinstimmung mit einer Poisson-Verteilung geprüft. Ein Vergleich der Mittelwerte der Poisson-Verteilungen war nicht möglich, da die in der Literatur angegebenen Formeln (SACHS, 1968, S. 188; STANGE & HENNING, 1966, S. 95 ff.) für Mittelwerte < 0, 5 nicht mehr anwendbar sind.

C. ERGEBNISSE

Die Dauer der Gravidität und der Verlauf der Geburt wurde durch die Steroidgaben nicht beeinflußt (s. aTab. 3 und 4). Am Tage der Geburt lagen die untersuchten Parameter (Körper-, Nebennieren-, Schilddrüsen- und Hypophysengewichte) um bis deutlich unter den Kontrollwerten, nur das Körpergewicht der Dexamethasontiere lag am 0. Tag deutlich über dem der Kontrolltiere. Sie nahmen dann überschießend zu (sog. "Rebound" um den 7.-11. Tag, siehe Differenzparabeln Abb. 2-5), um sich dann bis zum 14. Tag der Kontrollgruppe wieder zu nähern.

Unter der Behandlung mit den gewählten Steroiden kam es an der Einstichstelle (Nackenregion) zu einer umschriebenen Alopecie. Diese Beobachtung wurde bereits 1948 von BAKER et al. und WHITACKER et al. und neuerdings von BEARDWELL (1967) beschrieben. Da wir diese Alopecie in diskreter Form aber auch bei der Kontrollgruppe beobachten konnten, könnte auch der relativ hohen Aethanolkonzentration (ca. 25%) eine ursächliche oder zumindest fördernde Bedeutung zukommen.

Muttertier Nr. + Gruppe	Anzahl Neugeb.	Anzahl weibl.	Anzahl männl.	Körpergewicht Mutter 1*	ges. Wurf-gewicht	mittl. Wurf-gewicht
1 (K)	6-1 4*	4	1	361 g	34, 90 g	5, 82 g
2	6	2	4	370 g	39, 00 g	6, 50 g
3	13	6	7	398 g	71, 69 g	5, 51 g
4	13-1	4	8	393 g	74, 23 g	5, 71 g
5	11	5	6	408 g	67, 48 g	6, 13 g
6 (C)	6	2	4	329 g	37, 75 g	6, 29 g
7	15	7	8	360 g	84, 90 g	5, 66 g
8 2*	3	2	1	360 g	21, 50 g	7, 16 g
9 2*	5	2	3	332 g	35, 50 g	7, 10 g
10 (CS)	11	5	6	398 g	61, 90 g	5, 63 g
11	13	8	5	412 g	78, 09 g	6, 01 g
12	7	3	4	394 g	47, 25 g	6, 75 g
13	16-1	10	5	387 g	86, 08 g	5, 38 g
14 (D)	8	5	3	351 g	48, 42 g	6, 05 g
15	12	8	4	418 g	72, 15 g	6, 02 g
16	13-1	5	7	400 g	79, 74 g	6, 13 g
17 3*	5	3	2	358 g	31, 85 g	6, 57 g

Tabelle 3: Aufstellung des Tiermaterials

1* am Geburtstermin - 22. Tag p. c.
2* Geburt erst am 23. Tag p. c. - die Tiere wurden alle am Tage der Geburt untersucht, jedoch bei den Berechnungen nicht mit berücksichtigt, da keine Daten für den 7. und 14. Tag vorlagen.
3* Geburt bereits am 21. Tag p. c., Untersuchung am 1. Lebenstag
4* je ein Neugeborenes starb am ersten Tag p. p., Ursache unbekannt.

Versuchsgruppe + Untersuchungstag		Anzahl d. Tiere	Körper-	Neben-nieren-	Schild-drüsen-	Hypophysen-
			Mittelgewichte			
(K)	1. Tag	18	5, 773 g	2, 500 mg	0, 883 mg	0, 713 mg
	7. Tag	16	12, 228 g	3, 018 mg	1, 406 mg	0, 987 mg
	14. Tag	13	29, 911 g	7, 192 mg	3, 176 mg	1, 861 mg
(C)	1. Tag	7^{1*}	5, 819 g	2, 628 mg	0, 900 mg	0, 666 mg
	7. Tag	7^{1*}	13, 691 g	3, 585 mg	1, 614 mg	1, 114 mg
	14. Tag	7^{1*}	31, 315 g	8, 942 mg	2, 914 mg	1, 900 mg
(CS)	1. Tag	17	5, 650 g	2, 252 mg	0, 776 mg	0, 637 mg
	7. Tag	15	13, 338 g	3, 213 mg	1, 486 mg	1, 040 mg
	14. Tag	14	31, 029 g	7, 671 mg	3, 321 mg	1, 928 mg
(D)	1. Tag	14	6, 170 g	2, 442 mg	0, 892 mg	0, 707 mg
	7. Tag	13	15, 736 g	3, 538 mg	1, 807 mg	1, 169 mg
	14. Tag	10	34, 782 g	8, 540 mg	3, 790 mg	2, 410 mg

Tabelle 4: Aufstellung der Mittelwerte der untersuchten Parameter (1* nur noch Neugeborene des Muttertieres Nr. 6 und Nr. 7, vgl. auch Tabelle 3)

Tabelle 5:

ad. K ö r p e r g e w i c h t : (y = 10^2 log Körpergewicht)

Variationsursache	Symbole		Freiheitsgrade (FG)		Summe der Abweichungsquadrate (SQ)	Varianz(s^2)
Gesamt	T		150		137810,54	
zw. Muttertieren innerhalb Behandlungen und Zeiten	M		33		3560,74	
Zeit	Z	G*	2	11	133272,40	
Behandlung	B	G*	3	11	133272,40	
Wechselwirkung	ZB	G*	6	11	133272,40	
Versuchsfehler	R'		106		977,40	9,2207

G* = Fragestellung

Mittelwerte ($y_{ij} \cdot 10^2$) und Zellenhäufigkeiten n_{ij}

Versuchsgruppen	0. Tag		7. Tag		14. Tag		Summe	
Kontrolle	18	75, 99508	16	107, 68838	13	147, 04432	47	330, 72778
Cortison	7	76, 40334	7	113, 47186	7	149, 42197	21	339, 29717
Corticosteron	17	75, 11696	15	112, 00675	14	148, 62494	46	335, 74865
Dexamethason	14	78, 96583	13	119, 49535	10	154, 02336	37	352, 48454
Summe	56	306, 48121	51	452, 66234	44	599, 11459	151	1358, 25814

$1/n_h = 0,089068373$; $s^2_R = s^2_{R'}/n_h = 0,8213$ (modifizierter Versuchsfehler s. SNEDECOR et al.)

$Y = a_o + a_1 z + a_2 z^2$ (z = Tage) - s. auch Material und Methode!

	Kontrolle	Cortison + Corticosteron	Dexamethason
a_o	75, 9951	75, 5769	80, 5642
a_1	3, 9802	5, 2758	5, 2758
a_2	0, 0782	(0)	(0)

Tabelle 6:

Die Zeitwirkungskurven folgen für die Kontrolle einer Parabel, für die Steroide parallelen linearen Funktionen, wobei die Unterschiede zwischen Cortison und Corticosteron Zufallsabweichungen darstellen. Bei der Bildung der Differenzparabeln D-K und (C, CS)-K und der Berechnung des Scheitelpunktes dieser Parabeln zeigt sich, daß die größte Differenz zur Kontrolle (Rebound!) etwa am 8. Tag (z = 8, 3 ...) liegt.

Differenzparabeln (Abb. 3)

(C, CS)-K : $a_o = -0,4181$ $a_1 = 1,2955$ $a_2 = -0,0782$

D-K : $a_o = 4,5691$ $a_1 = 1,2955$ $a_2 = -0,0782$

ad. Nebennierengewicht ($y = 10^2 \log$ Nebennierengewicht)

Variationsursache	Symbole	FG	SQ	s^2
Gesamt	T	150	78753, 95	
Zwisch. Muttertieren innerh. Behandlungen und Zeiten	M	33	5216, 08	
Fragestellung	G	11	69221, 87	
Versuchsfehler	R'	106	4316, 00	40, 7170

Tabelle 7:

Mittelwerte ($y_{ij} \cdot 10^2$) und Zellenhäufigkeiten n_{ij}

Versuchsgruppen	0. Tag		7. Tag		14. Tag		Summe	
Kontrolle	18	39, 15167	16	47, 30312	13	84, 70769	47	171, 16248
Cortison	7	40, 39571	7	55, 40000	7	94, 58571	21	190, 38142
Corticosteron	17	34, 54059	15	50, 19800	14	87, 53357	46	172, 27216
Dexamethason	14	38, 42429	13	53, 80077	10	92, 89400	37	185, 11906
Summe	56	152, 51226	51	206, 70189	44	359, 72097	151	718, 93512

$1/n_h = 0,089068373$; $s^2_R = s^2_R, /n_h = 3,6266$

$Y = a_o + a_1 z + a_2 z^2$ (z = Tage) - s. auch Material und Methode!

	Kontrolle	Cortison + Dexamethason	Corticosteron
a_o	39, 1517	39, 7767	34, 3473
a_1	-0, 9250	0, 5357	0, 5357
a_2	0, 2985	0, 2366	0, 2366

Tabelle 8

Bei den Nebennierengewichten verlaufen die Zeitwirkungskurven der Kontrolle verschieden von denen der Steroidgruppen, dabei handelt es sich bei den Steroiden um formgleiche Parabeln, wobei die Unterschiede zwischen Cortison und Dexamethason Zufallsabweichungen darstellen. Auch die Kontrolle folgt einer Parabelfunktion. Bei der Bildung der Differenzparabeln (C, D)-K und CS-K und der Berechnung des Scheitelpunktes dieser Parabeln zeigt sich, daß die größte Differenz zur Kontrolle (Rebound!) etwa am 12. Tag (z=11, 8...) liegt.

Differenzparabeln (Abb. 2)

(C, D)-K: a_o = 7, 8196 CS-K: a_o = 2, 3902

a_1 = 4, 1641 a_1 = 4, 1641

a_2 = -3, 0305 a_2 = -3, 0305

ad. Schilddrüsengewicht ($y = 10^2 \log$ Schilddrüsengewicht)

Variationsursache	Symbole	FG	SQ	s^2
Gesamt	T	150	108514, 50	
Zwisch. Muttertieren innerh. Behandlungen und Zeiten	M	33	89821, 05	
Fragestellung	G	11	8237, 37	
Versuchsfehler	R'	106	10456, 18	98, 6432

Tabelle 9

Mittelwerte ($\bar{y}_{ij} \cdot 10^2$) und Zellenhäufigkeiten n_{ij}

Versuchsgruppen	0. Tag		7. Tag		14. Tag		Summe	
Kontrolle	18	-6, 14889	16	13, 02062	13	48, 86615	47	55, 73788
Cortison	7	-5, 75714	7	20, 04714	7	46, 07286	21	60, 36286
Corticosteron	17	-12, 52118	15	15, 14067	14	51, 03929	46	53, 65878
Dexamethason	14	-8, 19000	13	24, 54462	10	57, 57700	37	73, 93162
Summe	56	-32, 61721	51	72, 75305	44	203, 55530	151	243, 69114

$1/n_h = 0,089068373$; $s^2_R = s^2_{R'}/n_h = 8,7860$

$Y = a_o + a_1 z + a_2 z^2$ (z = Tage) - s. auch Material und Methode!

	Kontrolle	Cortison	Corticosteron	Dexamethason
a_o	13, 0206	20, 1209	17, 8863	24, 6439
a_1	27, 5075	25, 9150	32, 3319	32, 3319
a_2	8, 3380	(o)	(o)	(o)

Tabelle 10

Bei den Schilddrüsengewichten folgen die Kontrollen einer Parabelfunktion, die Steroide dagegen linearen Funktionen, wobei die Gerade von Corticosteron parallel der Geraden von Dexamethason verläuft. Die Steigung der C-Geraden ist geringer. Bei der Bildung der Differenzparabeln von C-K, CS-K und D-K und der Berechnung der Scheitelpunkte ergibt sich die größte Differenz zur Kontrolle (Rebound!) für C-K etwa am 6. Tag (z=6, 33) und für CS-K = D-K am 9. Tag (z=9, 02).

Differenzparabeln: (Abb. 4)

C-K :	CS-K :	D-K :
a_o = 7, 1003	a_o = 4, 8656	a_o = 11, 6232
a_1 = -1, 5925	a_1 = 4, 8243	a_1 = 4, 8243
a_2 = -8, 3380	a_2 = -8, 3380	a_2 = -8, 3380

ad. Hypophysengewicht ($y = 10^2 \log$ Hypophysengewicht)

Variationsursache	Symbole	FG	SQ	s^2
Gesamt	T	141	65065, 61	
Zwisch. Muttertieren innerh. Behandlungen und Zeiten	M	30	54963, 9o	
Fragestellung	G	11	2875, 60	
Versuchsfehler	R'	100	7226, 11	72, 2611

Tabelle 11

Mittelwerte ($y_{ij} . 10^2$) und Zellenhäufigkeiten n_{ij}

Versuchsgruppen	0. Tag		7. Tag		14. Tag		Summe	
Kontrolle	16	-14, 0850	13	-2, 6723	12	27, 8475	41	11, 0902
Cortison	6	-18, 6900	7	4, 5771	7	27, 4886	20	13, 3757
Corticosteron	16	-21, 4019	15	0, 8740	14	28, 1407	45	7, 6128
Dexamethason	13	-16, 0054	13	6, 4562	10	37, 8980	36	28, 3489
Summe	51	-70, 1823	48	9, 2350	43	121, 3748	142	60, 4275

$1/n_h = 0,094131563$; $s^2_R = s^2_R, /n_h = 6,8021$

$Y = a_o + a_1 z + a_2 z^2$ (z = Tage) - s. auch Material und Methode!

	Kontrolle	Cortison + Corticosteron	Dexamethason
a_o	-14, 0850	-21, 4393	-15, 4878
a_1	0, 2656	3, 5625	3, 5625
a_2	0, 1950	(o)	(o)

Tabelle 12

Bei den Hypophysengewichten folgen die Kontrollen einer Parabelfunktion, die Steroide dagegen linearen Funktionen mit parallelem Verlauf. Dabei sind die Unterschiede zwischen Cortison und Corticosteron Zufallsabweichungen. Bei der Bildung der Differenzparabeln (C, CS)-K und D-K und der Berechnung des Scheitelpunktes ergibt sich die größte Differenz zur Kontrolle (Rebound!) zwischen dem 8. und 9. Tag (z=8, 5).

Differenzparabeln (Abb. 5)

(C, CS)-K :	a_o = 6, 1704	D-K : a_o = 12, 1219
	a_1 = 3, 9712	a_1 = 3, 9712
	a_2 = -9, 5536	a_2 = -9, 5536

Histologische Befunde der Nebennieren

Tag der Geburt (0. Tag)(Abb. 6a-d)

Am Tage der Geburt ist eine deutliche Gliederung der Nebenniere in Mark und Rinde zu beobachten. Die Unterteilung in Fasciculata und Glomerulosa ist noch wenig deutlich. Man erkennt im wesentlichen äußere kernreiche und wenig geordnete Zellagen. Die Fasciculatasäulen sind dagegen schon deutlicher erkennbar. Blutbildungsherde finden sich besonders reichlich in den zentralen Abschnitten der Nebenniere, jedoch auch in der Rinde.

Megakaryocyten sind in reichlicher Zahl besonders in den inneren Rindenanteilen und im Mark zu finden. Die Faserkapsel ist kräftig und zellreich. Unterschiede zwischen den Kontrolltieren und den mit Glucocorticoiden behandelten Tieren sind nicht erkennbar.

7. Tag(Abb. 7a-d)

Die Größenzunahme der Nebennieren geht mit einer zunehmenden Ausdifferenzierung der Rindenstrukturen einher. Die Fasciculatasäulen sind voll entfaltet und gut von der Glomerulosa abgrenzbar. Das Cytoplasma ist wechselnd feingranulär oder vacuolisiert. Blutbildungsherde sind im Mark und auch in den

inneren Rindenabschnitten noch reichlich nachweisbar. Die Faserkapsel ist etwas schmaler als am Tage der Geburt. Beim Vergleich zwischen den mit Glucocorticoiden behandelten Gruppen und der Kontrollgruppe ergeben sich geringfügige Unterschiede. Man erkennt in den mit Glucocorticoiden behandelten Gruppen sowohl in der Glomerulosa als auch in der Fasciculata einzelne Zellen oder kleinste Zellgruppen mit geschwollenem Cytoplasma. Das Cytoplasma ist hier homogen oder optisch leer oder feingranulär.

14. Tag (Abb. 8a-d)

Die Nebennierenrinde zeigt eine deutliche und recht gleichmäßige Differenzierung der Glomerulosa und Fasciculata. Die Blutbildungsherde sind bis auf geringe Reste verschwunden. Die Mitoseaktivität, die am Tage der Geburt noch in allen Rindenschichten nachweisbar war, hat sich vom 7. bis zum 14. Tag in die äußeren Rindenschichten (Glomerulosa und äußere Fasciculata) verschoben. Beim Vergleich der mit Glucocorticoiden behandelten Gruppen mit der Kontrollgruppe zeigen sich etwas deutlicher als am 7. Tag die Schwellungen des Cytoplasmas einzelner Fasciculata und Glomerulosazellen. In der Fasciculata zeigen auch kleine Zellgruppen diese Veränderungen.

Die Abbildungen 6a - d, 7a - d und 8a - d auf den Seiten 51-53 wurden aus über 300 Aufnahmen ausgewählt. Sie können leider nur einen unvollständigen Eindruck in das morphologische Substrat gestatten. Insbesondere fand sich keine konstante Veränderung, die sich auf die Behandlung zurückführen lassen könnte. Dies ist wohl durch die ausgeprägte Proliferation und die physiologischen Umbauvorgänge in der sich entwickelnden NNR bedingt und findet sich daher ebenso in den Kontrollgruppen.

Kernzählungen der Nebennierenrinde (s. Abb. 9)

Die in 10 konstanten Rastern je Gruppe und Zone der Nebennierenrinde (Glomerulosa = G, Fasciculata = F) an Photogrammen (1:800) ermittelte Kernzahl pro Fläche ergibt folgende Summen:

Tab.13 Summentafel der Kernzählungen

Behandlung	Lebenstag	Glomerulosa	Fasciculata
Kontrolle	0	237	148
	7	327	159
	14	309	193
Cortison	0	242	158
	7	288	188
	14	227	165
Corticosteron	0	199	169
	7	261	167
	14	238	166
Dexamethason	0	260	174
	7	288	179
	14	273	152

Tab. 14

Varianzanalyse der Kernzählungen

Variations-Ursache	Symbol	Freiheits-grade	Summe der Abweichungs-quadrate	Varianz
Total	T	239	10919, 795834	
Zellarten (G, F)	A	1	5329, 837500	5329, 8375
Behandlung	B	3	279, 279167	93, 093055
Zeit	C	2	455, 633334	227, 816667
WW Zellart x Behandlung	AB	3	302, 112500	100, 704166
WW Zellart x Zeit	AC	2	207, 700000	103, 850
WW Behand-lung x Zeit	BC	6	301, 833333	50, 305555
WW Zellart x Behandlung x Zeit	ABC	6	127, 300000	21, 216666
Versuchsfehler	R	219	3916, 100000	17, 881735

Aus der Varianzanalyse (Tab. 14) ergeben sich gesicherte Unterschiede zwischen Glomerulosa und Fasciculata ($F = 2,98060^{***}$; $F_{0,01} = 11,377$); zwischen den Behandlungen ($F = 5,206^{**}$; $F_{0,01} = 3,949$) und zwischen den Zeiten ($F = 12,740^{***}$; $F_{0,01} = 7,312$).

Aus der weiteren Aufgliederung der Faktoren Zeit, Behandlung und der Wechselwirkungen in faktoriellen Varianzanalysen ergeben sich für Glomerulosa und Fasciculata getrennt folgende Prüfwerte:

Tabelle 15:

A) Glomerulosa

1. Zwischen den Zeiten	$F = 12,172^{***}$;	$F_{0,01} = 7,312$
2. Zwischen den Behandlungen	$F = 7,257^{***}$;	$F_{0,01} = 5,793$
3. Wechselwirkungen Behandlungen x Zeit	$F = 1.605^{o}$;	$F_{0,05} = 2,175$

B) Fasciculata

1. Zwischen den Zeiten	$F = 1,227^{o}$;	$F_{0,05} = 3,027$
2. Zwischen den Behandlungen	$F = 13,087^{*}$;	$F_{0,05} = 8,53$
3. Wechselwirkungen Behandlungen x Zeit	$F = 2,914^{*}$;	$F_{0,05} = 2,175$

Die Unterschiede zwischen den Behandlungen und den Zeiten wurden getrennt für Glomerulosa und Fasciculata mit Hilfe des Duncantestes geprüft.

DUNCAN - Test

o = 10%

* = 5%

** = 1%

*** = 0, 5%

**** = 0, 1%

Tab. 16: Duncantest Glomerulosa

a) zwischen den Behandlungen

0. Tag

	CS 19, 9	K 23, 7	C 24, 2	D 26, 0
CS	-	$3,8^{o}$	$4,3^{o}$	$6,1^{*}$
K		-	$0,5^{o}$	$2,3^{o}$
C			-	$1,8^{o}$
D				-

7. Tag

	CS 26, 1	D 28, 0	C 28, 0	K 32, 7
CS	-	$1,9^{o}$	$1,9^{o}$	$6,6^{**}$
D		-	0^{o}	$4,7^{o}$
C			-	$4,7^{*}$
K				-

14. Tag

	C 22, 7	CS 23, 8	D 27, 3	K 30, 9
C	-	$1,1^{o}$	$4,6^{o}$	$8,2^{***}$
CS		-	$3,5^{o}$	$7,1^{***}$
D			-	$3,6^{o}$
K				-

Tab.17: Duncantest Glomerulosa

b) zwischen den Zeiten

Kontrolle

	K_0 23, 7	K_{14} 30, 9	K_7 32, 7
K_0	-	$7, 2^{***}$	$9, 0^{***}$
K_{14}		-	$1, 8^{o}$

Cortison

	C_{14} 22, 7	C_0 24, 2	C_7 28, 8
C_{14}	-	$1, 5^{o}$	6, 1
C_0			$4, 6^{*}$

Cortico-steron

	CS_0 19, 9	CS_{14} 23, 8	CS_7 26, 10
CS_0	-	$3, 9^{o}$	$6, 2^{*}$
CS_{14}		-	$2, 3^{o}$

Dexametha-son

	D_0 26, 0	D_{14} 27, 3	D_7 28, 8
D_0	-	$1, 3^{o}$	2, 8
D_{14}		-	$1, 5^{o}$

Tab. 18: Duncantest Fasciculata

a) zwischen den Behandlungen

0. Tag

	K 14, 8	C 15, 8	CS 16, 96	D 17, 4
K	-	1, 0^{O}	2, 1^{O}	2, 6^{O}
C		-	1, 1^{O}	1, 6^{O}
CS			-	0, 5^{O}
D				-

7. Tag

	K 15, 9	CS 16, 7	D 17, 9	C 18, 8
K	-	0, 8^{O}	2, 0^{O}	2, 9^{O}
CS		-	1, 2^{O}	2, 1^{O}
D			-	0, 9^{O}
C				-

14. Tag

	D 15, 2	C 16, 5	CS 16, 6	K 19, 3
D	-	1, 3^{O}	1, 4^{O}	4, 1**
C		-	0, 1^{O}	2, 8*
CS			-	2, 7*
K				-

Tab.19: Duncantest Fasciculata

b) zwischen den Zeiten

Kontrolle

	K_0 14, 8	K_7 15, 9	K_{14} 19, 3
K_0	-	$1, 1^{o}$	$4, 5^{***}$
K_7		-	$3, 4^{*}$

Cortison

	C_0 15, 8	C_{14} 16, 5	C_7 18, 8
C_0	-	$0, 7^{o}$	$3, 0^{*}$
C_{14}		-	$2, 3^{o}$

Corticosteron

	CS_{14} 16, 6	CS_7 16, 7	CS_0 16, 9
CS_{14}	-	$0, 1^{o}$	0, 3
CS_7		-	0, 2

Dexamethason

	D_{14} 15, 2	D_0 17, 4	D_7 17, 9
D_{14}	-	$2, 2^{o}$	$2, 7^{o}$
D_0		-	$0, 5^{o}$

Aus den Kernzählungen (s. Tab. 13 - 19) geht hervor, daß in allen Gruppen die Kernzahl pro konstante Fläche in der Zona glomerulosa hochgesichert größer ist als in der Fasciculata, d.h. , daß die Zellzahl in der Glomerulosa größer ist.

In der Glomerulosa nimmt sowohl in den Kontrollgruppen als auch in den mit Glucocorticoiden behandelten Gruppen die Kernzahl pro Fläche, d.h. die Zellzahl vom Tage der Geburt zum 7. Tag zu, danach unterschiedlich stark zum 14. Tag hin ab.

Bei den mit Glucocorticoiden behandelten Gruppen ist gegenüber der Kontrollgruppe die Kernzahl/Fläche nicht so groß wie in der Kontrollgruppe, d.h., daß mit der unterschießenden Gewichtszunahme der behandelten Gruppen die Zelle an Größe zunimmt.

In der Fasciculata nimmt nur in der Kontrolle vom 0. über den 7. bis zum 14. Tag die Kernzahl pro Fläche zu. In den mit Glucocorticoiden behandelten Gruppen bleibt die Kernzahl pro Fläche annähernd konstant.

ad. Mitosen (Abb.10)

Die bei der Bestimmung der Mitosen in der Zona glomerulosa (100 Raster pro Gruppe) gefundenen Werte folgen in allen Gruppen einer POISSON-Verteilung. Eine POISSON-Verteilung ist oft dann zu vermuten, wenn die Ereigniswahrscheinlichkeit - in unserem Fall das Auftreten von Mitosen - kleiner ist als 1% und die Bedingung Mittelwert = Varianz erfüllt ist.

Tab. 20

Anzahl der Mitosen pro konstantem Raster (n = 100)

			0	1	2	3	$\bar{x}$	s^2	
K	0. Tag	gefunden	85	13	2	0			
		berechnet	84, 37	14, 34	1, 22	0, 07	0, 17	0, 183	106, 5
	7. Tag	gefunden	82	16	2	0			
		berechnet	81, 87	16, 37	1, 64	0, 11	0, 20	0, 202	100, 0
	14. Tag	gefunden	70	25	5	0			
		berechnet	70, 47	24, 66	4, 32	0, 50	0, 35	0, 331	93, 6
C	0. Tag	gefunden	90	9	1	0			
		berechnet	89, 58	9, 85	0, 54	0, 02	0, 11	0, 119	107, 2
	7. Tag	gefunden	73	22	4	1			
		berechnet	71, 89	23, 72	3, 91	0, 43	0, 33	0, 365	109, 4
	14. Tag	gefunden	73	21	6	0			
		berechnet	71, 89	23, 72	3, 91	0, 43	0, 33	0, 345	103, 4
CS	0. Tag	gefunden	92	8	0	0			
		berechnet	92, 31	7, 38	0, 30	0, 01	0, 08	0, 074	92, 0
	7. Tag	gefunden	80	18	2	0			
		berechnet	80, 25	17, 66	1, 94	0, 14	0, 22	0, 214	96, 2
	14. Tag	gefunden	74	23	3	0			
		berechnet	74, 83	21, 70	3, 15	0, 30	0, 29	0, 269	91, 7
D	0. Tag	gefunden	91	9	0	0			
		berechnet	91, 39	8, 23	0, 37	0, 01	0, 09	0, 083	91, 0
	7. Tag	gefunden	66	25	8	1			
		berechnet	64, 40	28, 34	6, 23	0, 91	0, 44	0, 471	106, 0
	14. Tag	gefunden	67	27	5	0			
		berechnet	67, 03	26, 81	5, 36	0, 72	0, 40	0, 404	100, 0

Dispersionsindex $\hat{\chi}^2 = \sum \frac{(x_i - \bar{x})}{\bar{x}}$; FG = n - 1 ; $\chi^2_{99}(0,05) = 123,2$

Die Mitoserate (s. Abb. 10) nimmt vom 0. über den 7. bis zum 14. Lebenstag hin zu. Als Effekt der Glucocorticoidbehandlung erkennt man am Tage der Geburt eine Verminderung der Mitoserate in allen behandelten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe. Dagegen kommt es am 7. Tag zu einer überschießenden Vermehrung der Mitosen in den behandelten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe. Dabei liegt der Wert für die Dexamethasongruppe etwa doppelt so hoch wie der der Kontrolle. Am 14. Tag ist in der Cortison und Corticosterongruppe eine Minderung der Mitoserate gegenüber der Kontrolle, in der Dexamethasongruppe immer noch eine Erhöhung der Mitoserate nachweisbar. Jedoch liegt die Mitoserate der Dexamethasongruppe am 14. Tag wieder niedriger als die vom 7. dieser Gruppe.

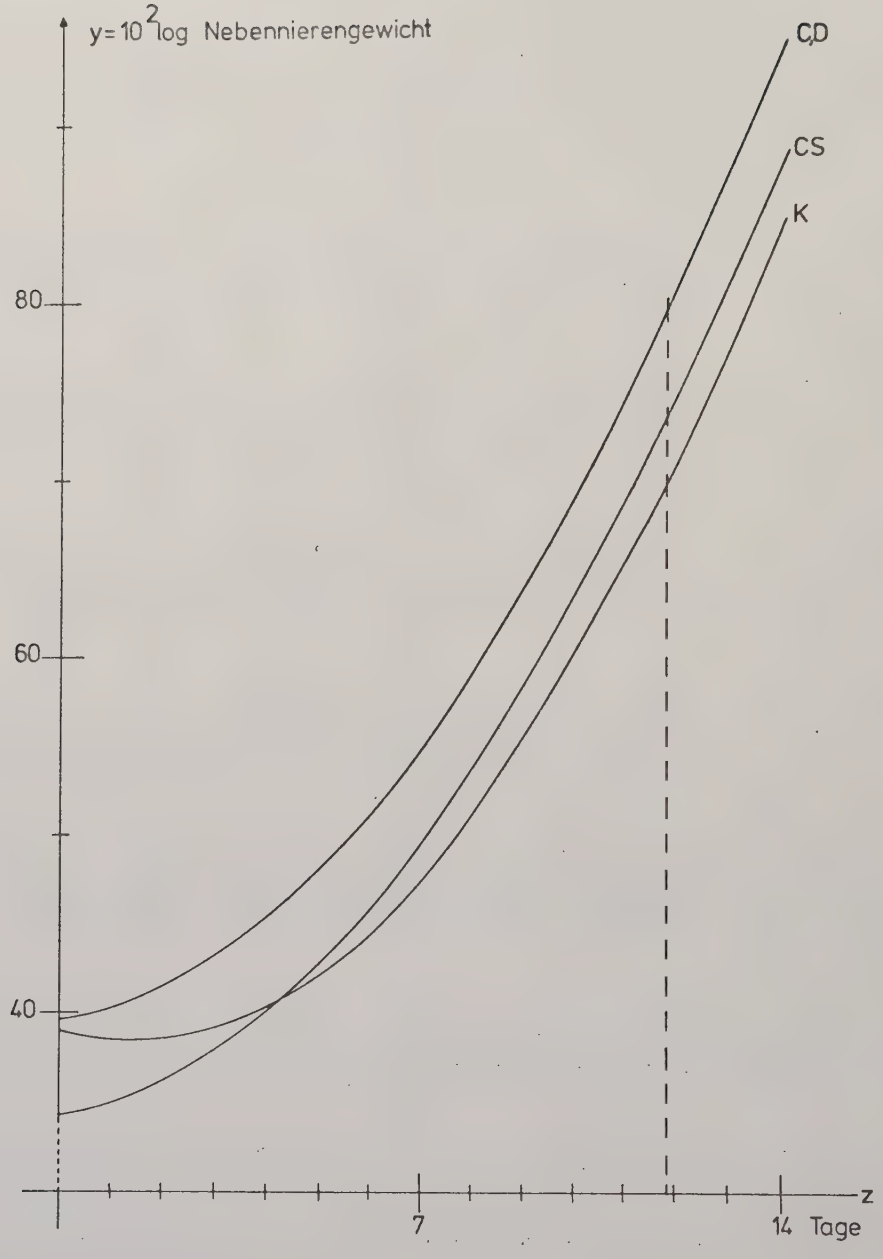

Abb. 1 Darstellung der Nebennierengewichte ($y = 10^2 \log$) als Parabelfunktionen in Abhängigkeit von der Zeit (z = 0.-14. Tag)

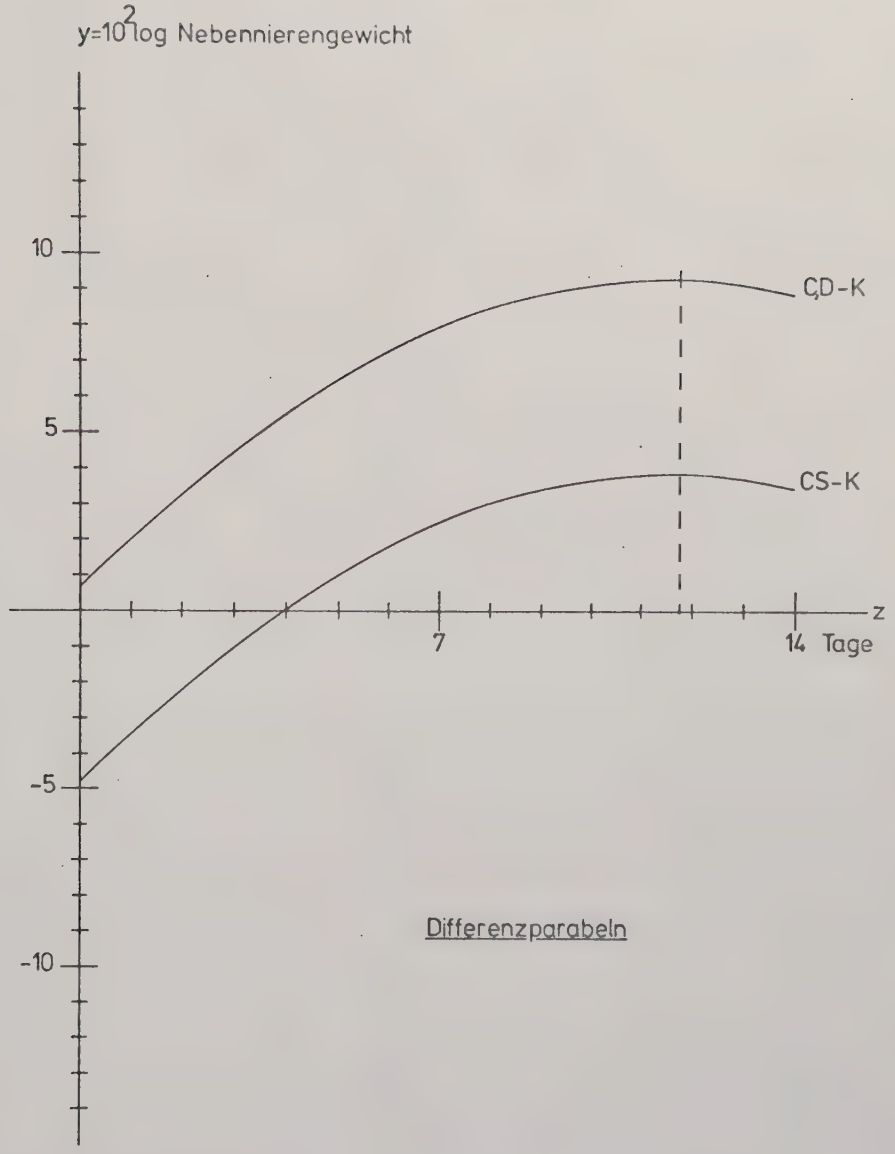

Abb. 2 Darstellung der Nebennierengewichte ($y = 10^2 log$) als Differenzparabeln (s.a. Kapitel Berechnungen und Ergebnisse). Dabei sind die Kontrollwerte mit der z-Achse identisch.

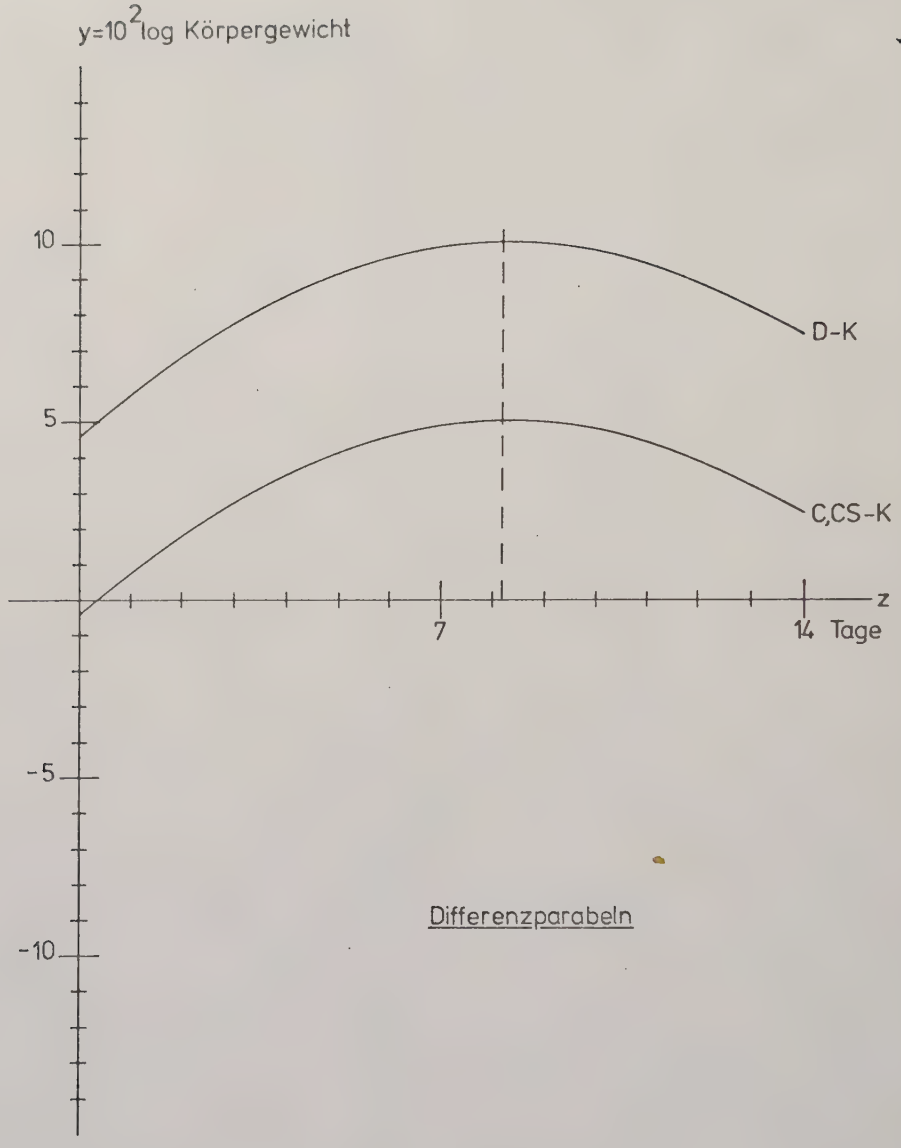

Abb. 3 Darstellung des Körpergewichtes ($y = 10^2 \log$) als Differenzparabeln (s. a. Kapitel Berechnungen und Ergebnisse). Dabei sind die Kontrollwerte mit der z-Achse identisch.

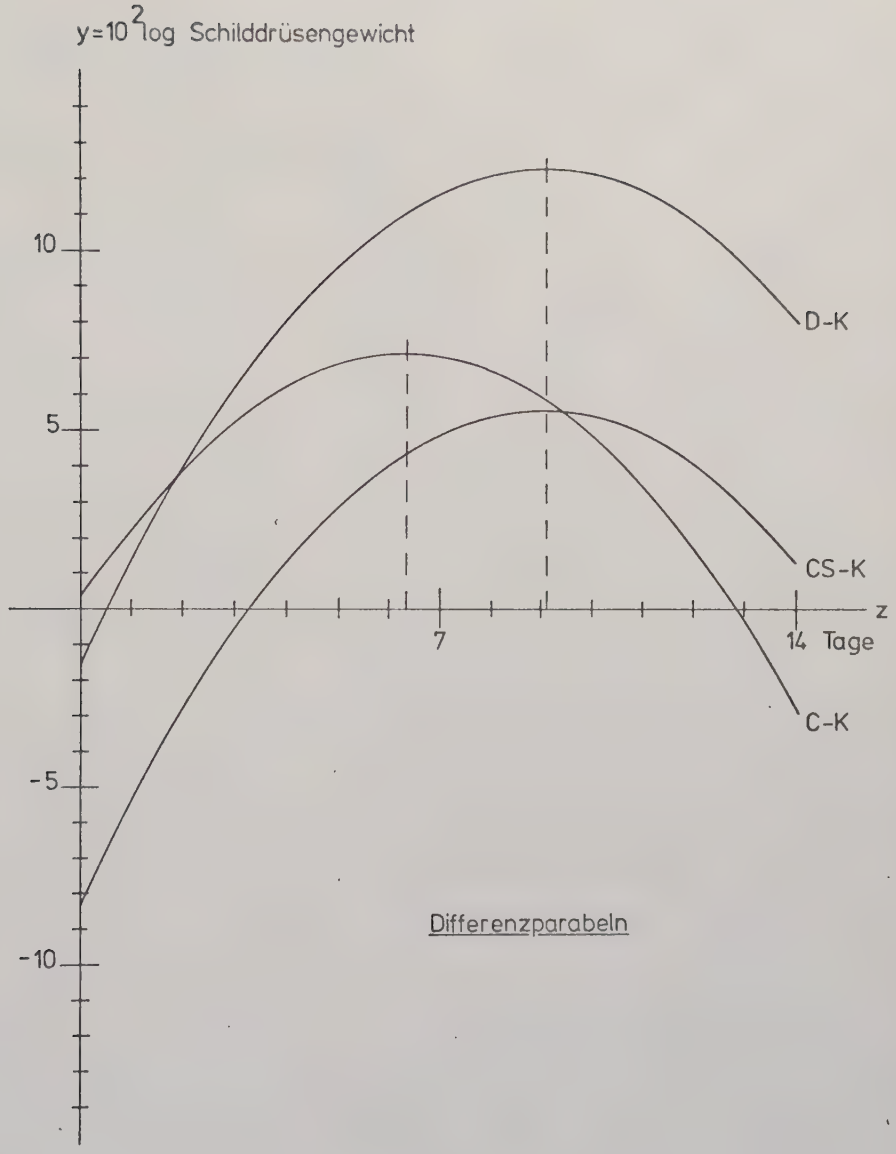

Abb. 4 Darstellung des Schilddrüsengewichtes ($y = 10^2 \log$) als Differenzparabeln (s.a. Kapitel Berechnungen und Ergebnisse). Dabei sind die Kontrollwerte mit der z-Achse identisch.

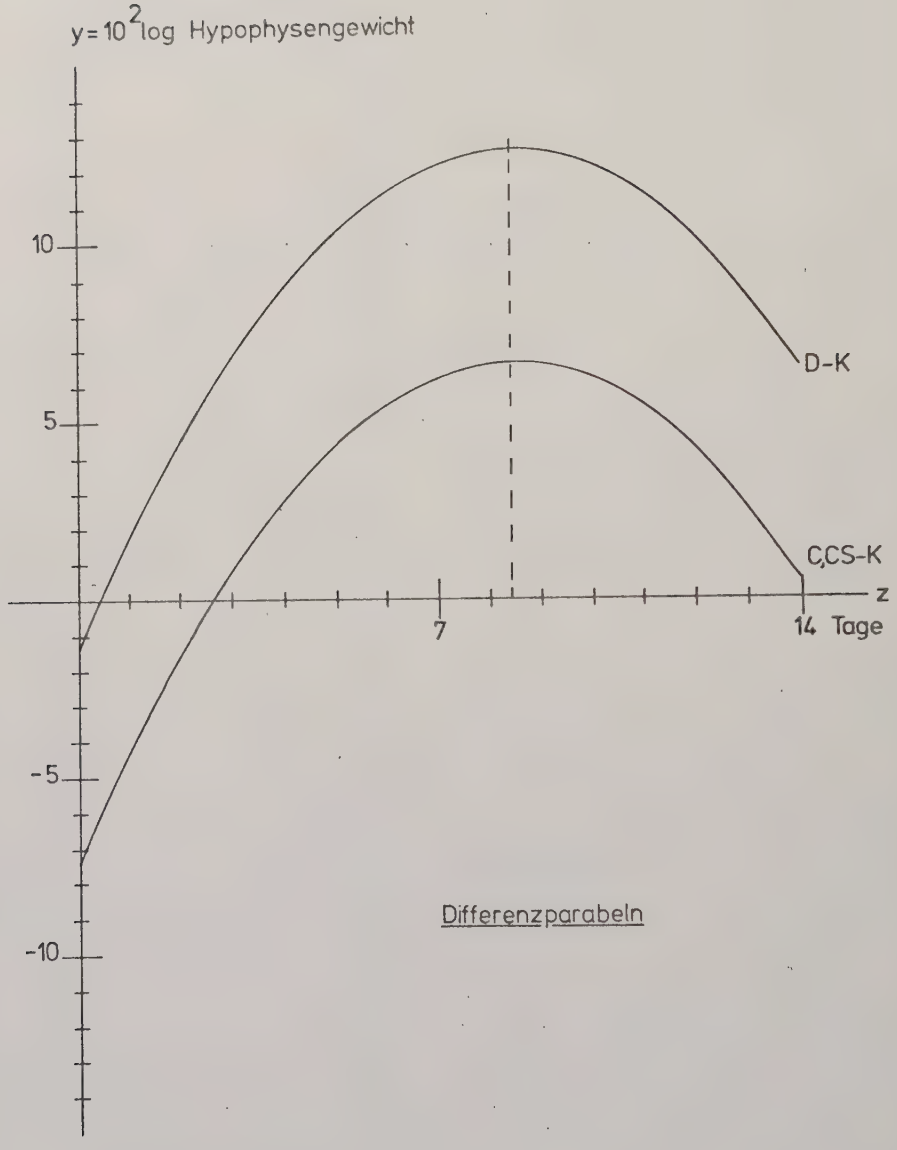

Abb. 5 Darstellung des Hypophysengewichtes ($y = 10^2 \log$) als Differenzparabeln (s. a. Kapitel Berechnungen und Ergebnisse). Dabei sind die Kontrollwerte mit der z-Achse identisch.

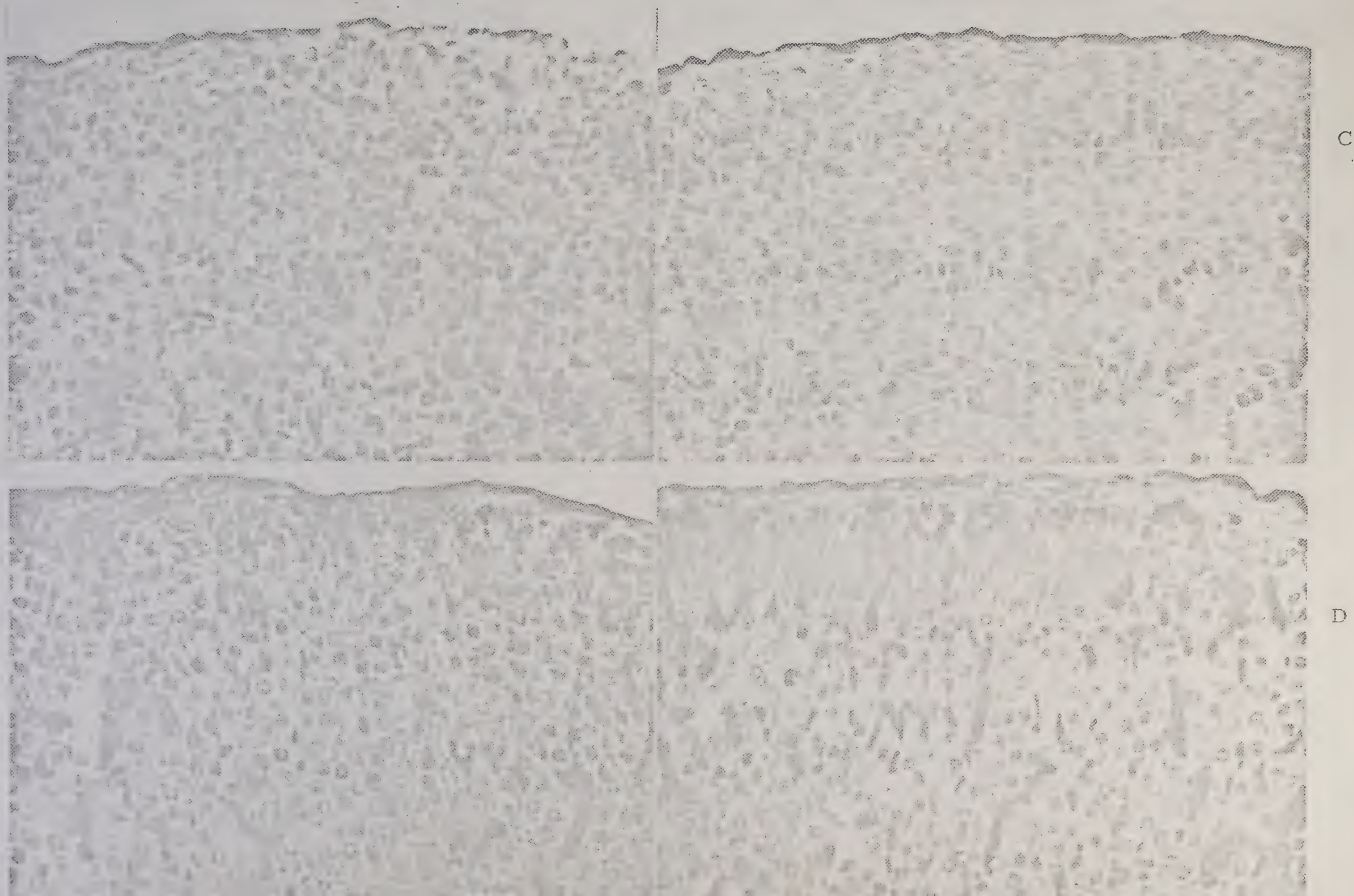
K
C
CS
D

Abb. 6a - d

Photogramme der NNR neugeborener Ratten nach Steroidbehandlung der Muttertiere während der Gravidität.

Tag der Geburt:

Keine sicher faßbare morphologische Veränderungen in den Versuchsgruppen gegenüber der Kontrolle (siehe auch S. 31)

K = Kontrolle

C = Cortison

CS= Corticosteron

D = Dexamethason

HE - Färbung, Vergrößerung 250-fach

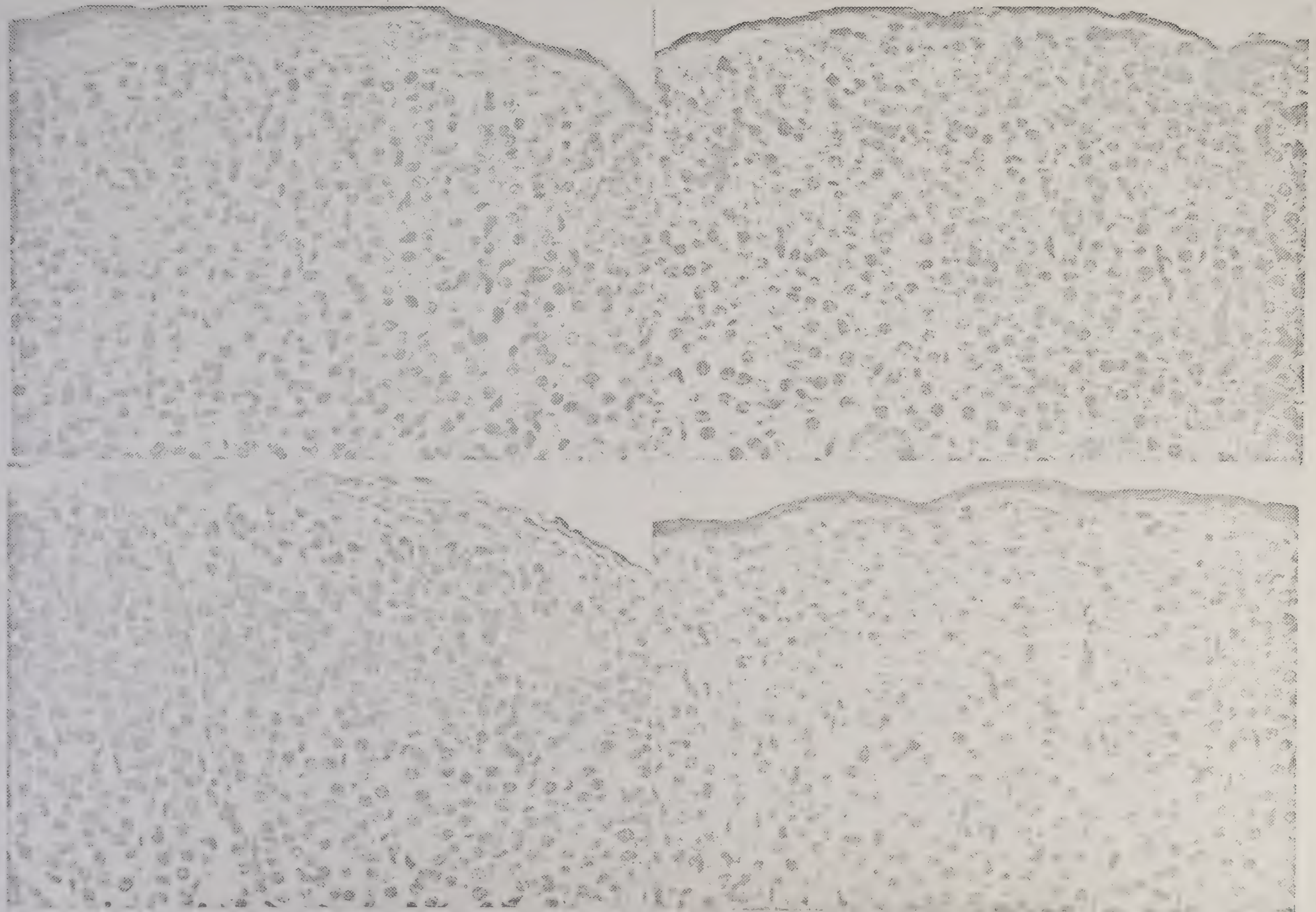
K
C
CS
D

Abb. 7a - d

Photogramme der NNR neugeborener Ratten nach Steroidbehandlung der Muttertiere während der Gravidität

7. Tag:

Keine sicher faßbare morphologische Veränderungen in den Versuchsgruppen gegenüber der Kontrolle (siehe auch S. 31/32)

K = Kontrolle

C = Cortison

CS= Corticosteron

D = Dexymethason

HE - Färbung, Vergrößerung 250-fach

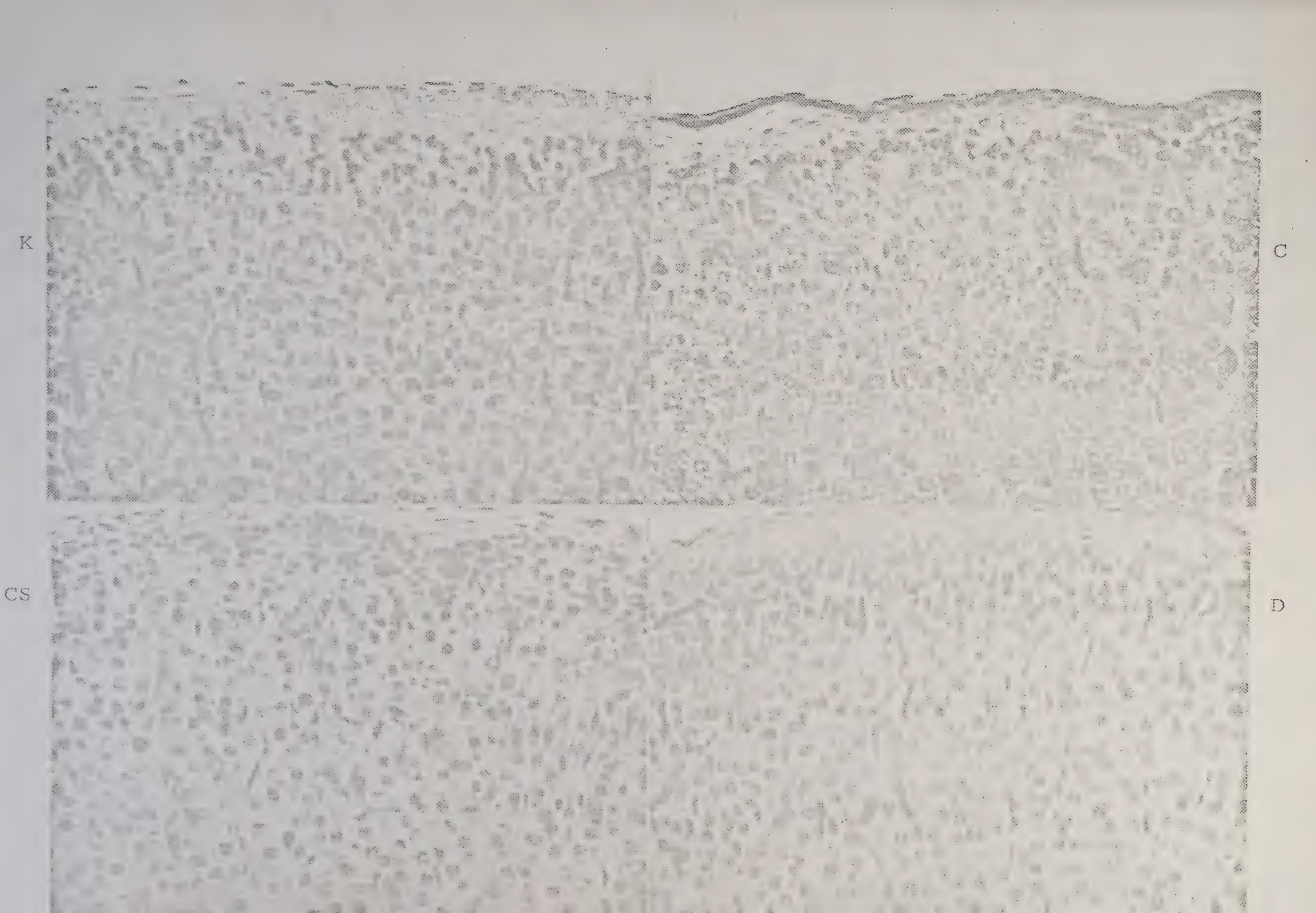
K
C
CS
D

Abb. 8a - d

Photogramme der NNR neugeborener Ratten nach Steroidbehandlung der Muttertiere während der Gravidität

14. Tag:

Keine sicher faßbare morphologische Veränderungen in den Versuchsgruppen gegenüber der Kontrolle (siehe auch S. 32)

K = Kontrolle

C = Cortison

CS= Corticosteron

D = Dexamethason

HE - Färbung, Vergrößerung 250-fach

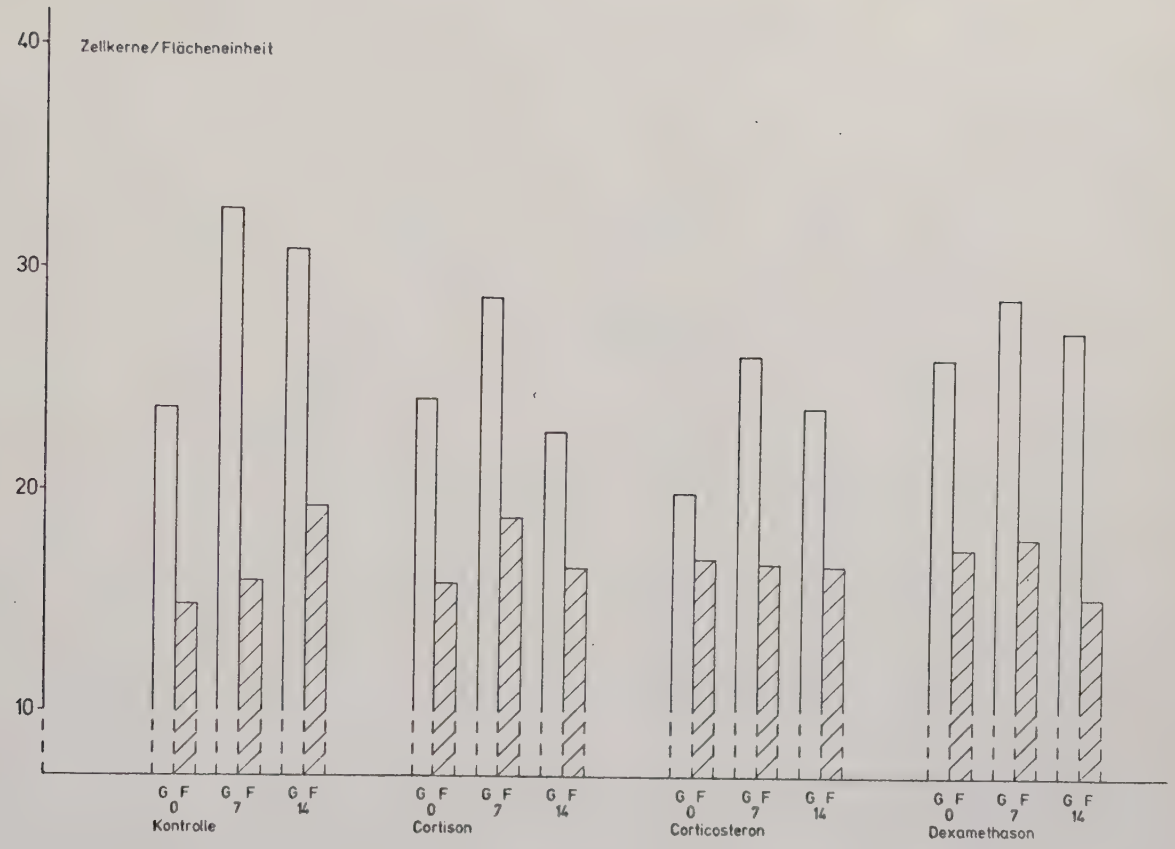

Abb. 9 Darstellung der ' Zelldichte'
(= Zellkerne/Flächeneinheit) in der Zona glomerulosa und Zona fasciculata am 0., 7. und 14. Lebenstag

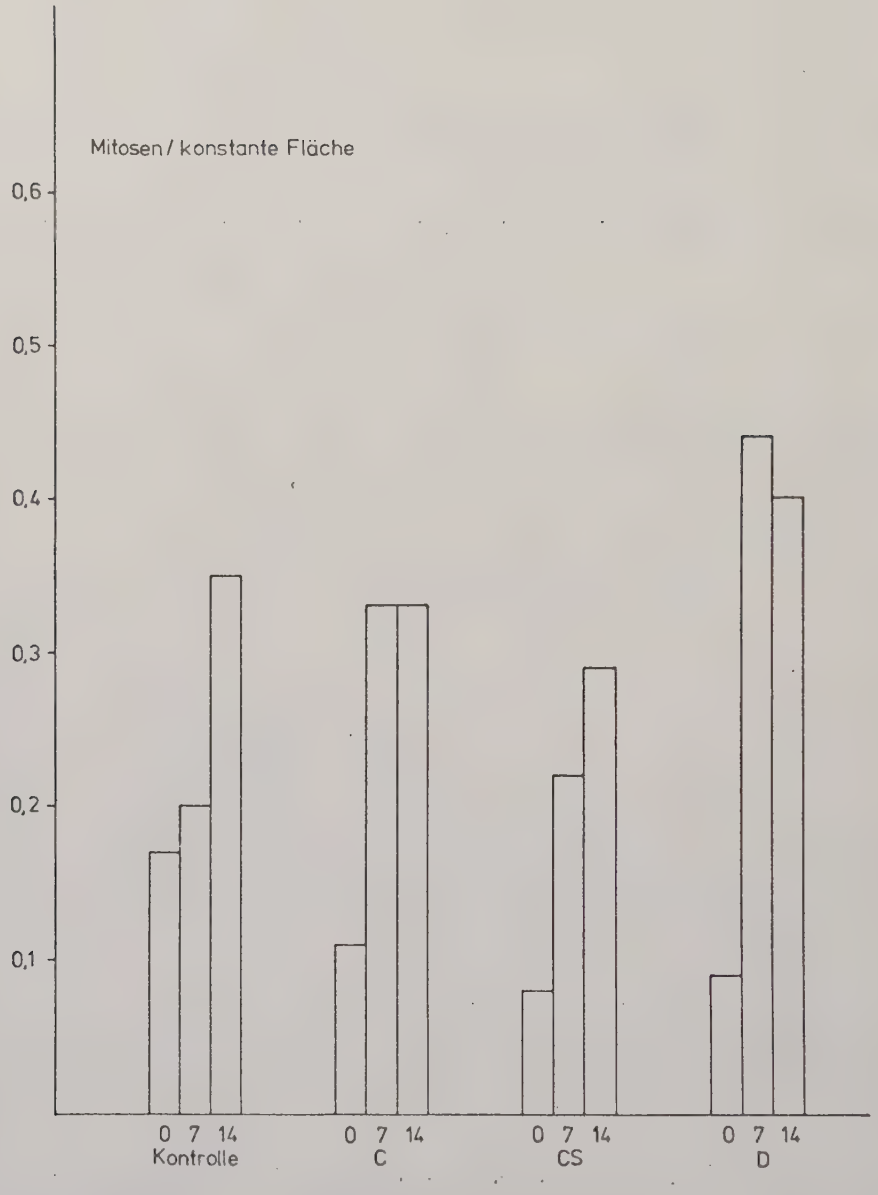

Abb. 10 Darstellung der Mitoserate in der Zona glomerulosa
($\bar{x}$ aufgetragen in Abhängigkeit von der Zeit z = 0. -14. Tag)

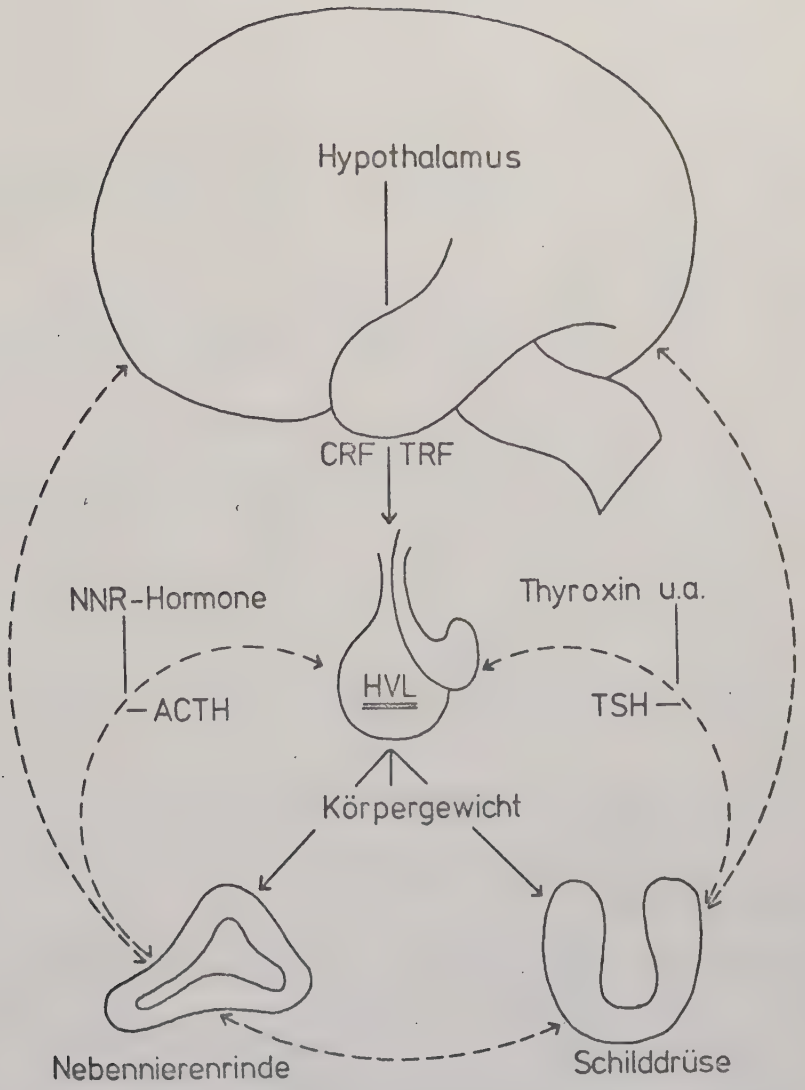

Abb. 11 Schema endokriner Regelkreise, das für Muttertier und Frucht gültig ist.

D. DISKUSSION

Unsere Versuche zeigen, daß die Verabreichung von Cortison, Corticosteron und Dexamethason an gravide Ratten bei den Neugeborenen zu einem "Rebound-Effekt" führt (Abb. 2-5). Das Reboundphänomen ist bisher nur an einigen endokrinen Organen erwachsener Tiere bekannt. Dieser Reboundeffekt wird an der Nebenniere der erwachsenen Ratte (KRACHT, 1958, 1959, 1960a, b, 1961) und beim erwachsenen Meerschweinchen (HERRMANN, 1966) beobachtet und als "progressive Transformation" im Sinne Tonuttis (TONUTTI, 1953; TONUTTI et al., 1954) nach vorausgegangener steroidbedingter Hemmung des "hypothalamo-hypophyseo-adrenalen Regelkreises" gedeutet.

Die von uns verwandten Steroide waren so gewählt, daß mit Corticosteron das physiologische Glukokortikoid der Ratte (BUSH, 1953, 1962; HEARD et al. 1954; HECHTER et al., 1954; HOFMANN et al., 1954; ENGEL et al., 1956; PFEIFFER et al., 1960; FRENKEL et al., 1963; NICHOL et al., 1964; LOWY et al., 1969; MILKOVIC et al., 1969) verabreicht wurde. Cortison, das zusammen mit Hydrocortison (=Cortisol), und vermutlich nur als solches wirksam, die dominierende Glukokortikoidfraktion des Menschen bildet, wählten wir entsprechend den Angaben von ANGERVALL et al. (1969). Als Vertreter der synthetischen Derivate verabreichten wir Dexamethason, dessen starke Hypophysenhemmwirkung auf einer Substitution mit Fluor in der 9α-und mit einer Methylgruppe in der 16α-Stellung am Prednisolonmolekül beruht KERSHBAUM, 1963; RINGLER, 1964; RINGLER et al., 1964; KUSCHINSKY et al., 1967; KAISER, 1968). Entsprechend den Ergebnissen von PORTER et al. (1953), FRENKEL et al. (1963) und VOGEL (1965) wurden die Steroide zur Erhöhung der Effektivität

in absolutem Aethanol gelöst und subcutan verabfolgt. Bisher nicht veröffentlichte eigene Versuche ergaben bei zweimaliger täglicher Gabe von 50 Gamma Dexamethason zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Gravidität (s.u.) nahezu vollständige Resorptionen der Frucht. Diese Ergebnisse wiesen darauf hin, daß die Hypophysenhemmwirkung von Dexamethason in der von uns gewählten Versuchsanordnung sehr viel höher liegen muß, als die von KRACHT (1962) ermittelte Dosiswirkungsäquivalenz von Dexamethason von Cortison von 1:60 und eher in der Größenordnung der von KRACHT bereits 1961 angegebenen äquipotenten Relation des Dexamethason als Hemisuccinat zum Hemisuccinat des Prednisolon von 1:500 liegt. Wir wählten für unsere Untersuchung ein Verhältnis von Dexamethason zu Cortison von 1:750. Diesen Quotienten bestätigen auch Untersuchungen von VOIT et al. (1959), die 1:700 ermittelten. Aber auch Befunde von SCOW et al. (1966), die mit einem Tausendstel, der von Cortison benötigten Menge Dexamethason bei hypophysektomierten und pankreatektomierten Ratten das Auftreten einer Ketose verhindern konnten. FLEISCHER et al. (1967) erklären die ungewöhnlich starke Hypophysenhemmwirkung des Dexamethasons mit einer RNS-Synthese-Störung in der Hypophyse, die ihrerseits eine ACTH-Sekretionshemmung bewirken soll.

Mit den unterschiedlichen Steroiden wirken wir einerseits auf den intakten adreno-hypophysären Regelkreis der Mütter und andererseits über die Placenta auf die sich entwickelnden endokrinen Funktionskreise der Foeten ein.

Bei den M ü t t e r n wird, wie bei den meist verwendeten männlichen Tieren, durch Glukokortikoide eine Inaktivitätsatrophie der NNR hervorgerufen (KRACHT, 1958; LASCHET et al., 1959; EISALO et al., 1962; KOHLHARDT et al., 1962; MIYAKE, 1964; SASANO et al., 1966; UEBERBERG et al., 1967 u.a.).

Als Angriffspunkt hierfür werden diskutiert:

1. direkter Angriff an der NNR:

   a) in v i v o : LANDING 1955; LANGECKER et al. 1957; RICHARDS et al. 1957 (am Hund); BIRMINGHAM et al. 1958; PERON et al. 1960; SCHÖNBERG et al. 1960 (beim Menschen); BLACK et al. 1961 (am Hund); KRACHT 1961; FEKETE et al. 1963, 1965, 1968; BIERICH et al. 1962 (beim Menschen) MORROW et al. 1967;

   b) in v i t r o : BIRMINGHAM et al. 1958; FEKETE et al. 1963, 1965; BURROW et al. 1968; BURROW 1969;

2. direkter Angriff an der Hypophyse:

   GANGONG et al. 1955, 1956 (am Hund); ROSE et al. 1956; de WIED et al. 1959; ROCHEFORT et al. 1959; de WIED 1962, 1964; KENDALL 1962; KENDALL et al. 1966; RUSSELL et al. 1969;

3. direkter Angriff an übergeordneten Zentren des Zwischenhirns (Hypothalamus, Formatio reticularis, Eminentia mediana u. a.)

   PORTER et. al. 1956; McCANN et al. 1958; SCHAPIRO et al. 1958; ENDRÖCZI et al. 1961; BRODISH et al. 1962; LEEMANN et al. 1962 (beim Kalb); SMELIK et al. 1962 (beim Kaninchen); DAVIDSON et al. 1963; TREADWELL

et al. 1963; CHOWERS et al. 1963; VERNIKOS-DANELLIS 1964; CORBIN et al. 1965a, b MOTTA et al. 1965, 1968; YATES 1967; BINDER 1969; MARTINI et al. 1969.

Eine gute Übersicht findet sich bei Hodges et al. 1968.

Die Hemmung des mütterlichen adreno-hypophysären Regelsystems durch Glukokortikoide kann nicht ohne Wirkung auf den Feten bleiben. Das von uns nachgewiesene postnatale Reboundphänomen des Endokriniums des Neugeborenen zeigt, daß intrauterin eine Hemmung der fetalen innersekretorischen Drüsen stattgefunden hat.

Als Angriffspunkt beim Foeten kommen theoretisch folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Eine Beeinflussung über das mütterliche ACTH.
2. Eine Beeinflussung durch die mütterlichen oder durch unmittelbare Wirkung der exogen zugeführten Steroide.
3. Der Einfluß placentar gebildeter Steroide vom Typ der NNR-Steroide (DICZFALUSY 1969) dürfte hierbei eine untergeordnete Bedeutung haben (s. a. BARRY et al. 1956; CANIVENC 1956; ELERT 1963; VILLEE 1969a-c).

Da ACTH in physiologischer Dosierung die Placenta nicht passieren kann (WELLS 1948; KITCHELL et al. 1952a, b; JONES et al. 1953; JOST 1953, 1956; YAKAITIS et al. 1956; CHRISTIANSON et al. 1957; EGUCHI 1960, 1961a (bei Mäusen); STAEMMLER 1960 (beim Menschen); MILKOVIC et al. 1969), muß eine unmittelbare Wirkung der Steroide auf den Feten angenommen werden. Es kann als gesichert gelten, daß die Corticosteroide die diaplacentare Barriere passieren können (KITCHELL et al. 1952a, b; JONES et al. 1953; SCHMIDT et al. 1954; DAVIS et al. 1954; SINGER et al. 1955; YAKAITIS et al. 1956; CHRISTIANSON et al. 1957; EGUCHI 1960; STAEMMLER 1960; COURRIER et al. 1961; MILKOVIC et al. 1963; ANGERVALL et al. 1965; WARELL et al. 1968/1; MILKOVIC et al. 1969; DICZFALUSY 1969).
Das bedeutet, daß auch die in unserer Versuchsserie vom 12. Tag der Gravidität bis zum Tag der Geburt (22 $\pm$ 1 Tag) zugeführten Steroide auf das sich entwickelnde endokrine System der Feten einwirken konnten. Da aber bei Ratten die Embryogenese erst um den 16. Tag als abgeschlossen gilt (CHRISTIANSON et al. 1957; COHEN 1959, 1963; EGUCHI 1960, 1961a; JOST 1956; ROOS 1967; MILKOVIC et al. 1969 u. a.) wird in unseren Versuchen möglicherweise (vom 12. -16. Tag) noch in die Organogenese eingegriffen.

Durch die von uns benutzte Dosierung der in der Gravidität verabreichten Glucocorticoide ist ein hemmender Effekt auf die mitotische Aktivität in der Nebennierenrinde erzielt worden, der jedoch nicht zu einer statistisch abzusichernden Minderung der Nebennierengewichte am Tage der Geburt geführt hat. Auch morphologisch-histometrische Untersuchungen (Kernzählungen) ließen am Tage der Geburt keine signifikante Abweichungen der behandelten Gruppen gegenüber den Kontrollgruppen erkennen. Daß die fetale Nebenniere dennoch durch die Glucocorticoidgaben beeinflußt wurde, geht nicht nur aus der Minderung der Mitoserate, sondern vor allem aus der überschießenden Gewichtszunahme der Nebennieren in der postnatalen Periode mit der dann gegenüber den Kontrollen überschießend erhöhten Mitosezahl in der Glomerulosa (besonders deutlich bei der Dexamethasongruppe) hervor. In der Zona fasciculata ist am 14. Tag eine signifikante Minderung der Kernzahl/Fläche in allen behandelten Gruppen gegenüber der Kontrolle erkennbar. Auch in der Zona glomerulosa nimmt die Kernzahl pro Fläche, die ja als Maß der Zellzahl pro Fläche, also der Zelldichte, gilt, in den behandelten Gruppen bereits am 7. und auch am 14. Tag gegenüber den Kontrollen ab. Das kann nur bedeuten, daß in diesen Gruppen, bei überschießenden

Wachstum (Gewichtszunahme und Steigerung der Mitoserate), eine Änderung der Funktion in der Zona glomerulosa und nachhinkend am 14. Tag auch in der Zona fasciculata bewirkt wurde. Worin diese Änderung besteht, die ja offenbar mit einer Anschwellung des Zelleibes einhergeht, ist allein mit unseren Methoden nicht abzuklären. Man muß vermuten, daß Änderungen des Funktionszustandes der Zelle mit Zunahme zytoplasmatischer Elemente (Mitochondrien, Speicherung, endoplasmatisches Reticulum) die Ursache sind.

Das Wachstum der Nebennieren geht, wie die Kontrollgruppen zeigen, in der Zona glomerulosa vom 1. zum 7. Tag mit einem Anstieg der Kernzahl pro Fläche einher, die dann zum 14. Tag wieder etwas - nicht signifikant - absinkt. Dieser Verlauf ist auch in allen mit Steroiden behandelten Gruppen zu beobachten. Nur liegt das Niveau in der Cortison- und Corticosterongruppe niedriger (s. Abb. 10) als in der Dexamethasongruppe. In der Zona fasciculata geht in der Kontrollgruppe das Wachstum der Nebenniere mit einer signifikaten Vermehrung der Kernzahl pro Fläche einher.

Die funktionelle Entwicklung der N e b e n n ie r e n beginnt bereits am 12. Trächtigkeitstag mit der Synthese von Steroidbruchstücken (ROOS 1967). Corticosteron kann vom 13, 5. bis

15, 5. Tag, jedoch nicht früher nachgewiesen werden und dann nach einem Intervall wieder ab dem 18.-19. Tag der Gravidität (s. a. SAKHATSKAYA 1964). Der Beginn dieser Synthese setzt mit dem ersten Auftreten der 3ß-Ol-Dehydrogenase ein (ROOS 1967). Diese transitorische Periode der Fähigkeit, Corticosteron zu produzieren, ist korreliert mit einer gleichzeitigen Ausbildung hochdifferenzierter, polynukleärer Zellen, die in eigentümlich knotigen Arealen vorliegen. Vom 15, 5. Tag an bilden sich diese Knötchen wieder zurück (ROOS 1967). In diesem Zeitraum setzt aber nun die hypophysär gesteuerte NNR-Sekretion ein (COURRIER et al. 1951; LEVER 1955; SCHABERG et al. 1963; BLOCH 1964; JOST 1966a, b; ROOS 1967; ALLEN et al. 1967; ALEXANDER et al. 1968; BAKER et al. 1969; MILKOVIC et al. 1969).

Das starke Anwachsen des "relativen" Nebennierengewichtes in der Fetalzeit hat schon frühzeitig einen Einfluß der fetalen Hypophyse auf die Entwicklung der fetalen NNR vermuten lassen. Das konnte dann in den klassischen Versuchen von JOST (1948, 1951, 1956, 1957, 1966a, 1968), COHEN (1958, 1960) und EGUCHI (1961b) durch intrauterine Decapitation (s. a. DOMM et al. 1951) (d.h. eine sichere Ausschaltung der Hypophyse und eventuell übergeordneter Zentren) der Feten in der späten Gravidität,

nachgewiesen werden. Dabei bestand bei den Neugeborenen eine NNR-Atrophie. - Offenbar beeinflussen aber auch die mütterlichen Steroide die Morphokinese der fetalen Nebenniere. Zum Nachweis dieses Einflusses wurden folgende Versuchsanordnungen gewählt:

1. Adrenalektomie der Mütter am Ende der Gravidität. Dies führte zu einer kompensatorischen Hypertrophie der fetalen Nebennieren. (INGLE et al. 1938; McKEOWN et al. 1940; WALAAS et al. 1944; HOUSSAY 1945; KITCHELL 1950; KITCHELL et al. 1952a, b; DAVIS et al. 1954; KNOBIL et al. 1954; 1955; JOST et. al. 1955; MAN et al. 1955; CHRISTIANSON et al. 1957; PICON 1957, 1958; ANGERVALL 1962; ANDERSON et al. 1963; ANGERVALL et al. 1964).
2. Kombinierte Adrenalektomie und Hypophysektomie der Mütter. Dies hemmt die Gesamtentwicklung des Feten (CHRISTIANSON et al. 1957; PICON 1957, 1958, NOUMURA 1959).
3. Hypophysektomie der Mütter. Hierbei zeigt sich kein quantitativ erfaßbarer Effekt an den Nebennieren des Feten (KNOBIL et al. 1953, 1954, 1955; YAKAITIS et al. 1956; CHRISTIANSON et al. 1957; PICON 1958; ANGERVALL et al. 1963; SCHAPIRO et al. 1964; BOROWICZ 1965 (+ ACTH-Substitution).

Diese Befunde weisen darauf hin, daß das fetale endokrine Regelsystem in der Lage ist, bei Störungen des mütterlichen Endokriniums kompensierend einzugreifen (WALAAS et al. 1944). Die naheliegende Möglichkeit, den sich entwickelnden fetalen Regelkreis durch Steroidgaben an die Mutter zu beeinflussen, hat in den Versuchen von COURRIER et al. 1951; ANTOPOL 1953; DAVIS et al. 1954; SCHMIDT et al. 1954; MERCIER-PAROT 1957; EGUCHI 1961; ANGERVALL et al. 1964, 1965, 1969; VECSEI et al. 1964; CARPENT et al. 1967; CSABA et al. 1967; KINCL et al. 1967; VARRELL et al. 1968 u.a.) zu Atrophien (bzw. Hypoplasien) der fetalen Nebenniere geführt. Nach sehr hohen Steroidgaben treten Störungen in der Gesamtentwicklung der Ratten im Sinne eines "wasting-disease-syndrom" auf (FACHET et al. 1966; CSABA et al. 1967).

Entsprechend führten in eigenen unveröffentlichten Untersuchungen Dexamethasongaben (2 x täglich 50 Gamma bzw. 2 x täglich 37, 5 Gamma) während verschiedener Stadien der Gravidität (5. -22. Tag, 10. -22. Tag, 15. -22. Tag) zu einer außerordentlichen Gewichtsverminderung der Muttertiere bis zur Kachexie. Sie waren apathisch und teilnahmslos und nahmen weniger Nahrung und Flüssigkeit zu sich. Das Fell machte einen struppigen, strähnigen Eindruck. Bei der 100 Gamma-Dexamethasongruppe konnten in keiner Versuchsgruppe Neugeborene gewonnen werden. Bei der 75 Gamma-Gruppe kam es zu unvollständigen Resorptionen, Totgeburten und einigen nicht lebensfähigen Würfen.

Unsere Befunde eines pluriglandulären Rebound-Phänomens (Abb. 2-5) sind als Folge dieser in der Fetalzeit durch die Steroidtherapie bedingten Atrophie der fetalen Hypophyse und der nachgeordneten endokrinen Organe zu deuten.

Allerdings zeigen noch nicht vollständig abgeschlossene Untersuchungen unseres Arbeitskreises (Seeliger, Lemmen, Maurer 1970), die mit der von uns gewählten Versuchsanordnung bei Feten zwischen dem 18.-21. Tag durchgeführt wurden, uneinheitliche Befunde. Erst bei 10-facher Dosierung (2 x täglich 10 Gamma Dexamethason oder 2 x täglich 7,5 mg Corticosteron pro gravide Ratte vom 12. Tag der Gravidität bis zum Tötungstag) scheint sich hier ein deutlicher Effekt zu zeigen. Ob sich bei dieser Dosierung dann postnatal ein Rebound nachweisen läßt, wird untersucht.

Die bereits in den Versuchen von ANGERVALL (1964) und ANGERVALL et al. (1965, 1969) beobachtete deutliche Zunahme des fetalen K ö r p e r g e w i c h t e s nach Steroidtherapie während der Gravidität, kann in unserer Untersuchung noch bis zum 7. Tag und in der Dexamethasongruppe noch bis zum 14. Tag nachgewiesen werden (Abb. 3). Da aber am 7. und 14. Tag schon lange nicht mehr mit einem direkten Einwirken der in der Gravidität zugeführten Steroide zu rechnen ist, deutet diese Körpergewichtszunahme darauf hin, daß der morphologisch erfaßbare Rebound der endokrinen Organe auch mit einer erhöhten Funktion einhergeht.

Biologische Halbwertszeit von Corticosteron bei der Ratte: 34,5 min bei der männlichen und 20,6 min bei der weiblichen Ratte; die schwangere Ratte hat bei ihrem Corticosteron eine biologische Halbwertszeit von 28,9 min (KAMOUN et al. 1967). Eine geschlechtsdifferente Reaktion wie bei erwachsenen Ratten (GLENISTER et al. 1961; KITAY 1961; RETIENE et al. 1967) konnte bisher bei neugeborenen Ratten nicht beobachtet werden (CRITCHLOW et al. 1963; SKELTON et al. 1966; RETIENE et al. 1967, 1968;). Für das Dexamethason liegen die Halbwertzeit und die Dauer der Suppression bei 3-8 Stunden (FRAWLEY et al. 1959; KENDALL 1961).

Die Körpergewichtszunahme kann auch als eine verstärkte Mobilisation von mütterlichen Gewebsproteinen in der Fetalzeit im

Sinne eines anabolen Effektes gedeutet werden (SCHNÜRER 1963; DREWS 1966; BERG et al. 1967; ANGERVALL et al. 1969). Inwieweit noch andere Faktoren, insbesondere eine Störung der Produktion von Insulin eine Rolle spielen (NAEYE 1965; (beim Menschen) SUNDER et al. 1965 (beim Menschen); DIXIT et al. 1967 (bei der Ratte); HERMANN et al. 1969 (bei der Ratte); L'AGE et al. 1969 (in vitro), muß offen bleiben. ANGERVALL (1959, 1962) und ANGERVALL et al. (1963, 1969) weisen auf eine steroidbedingte Atrophie der Langerhans' schen Inseln hin (s. a. INGLE 1945, 1956). Andererseits kann es nach langfristigen Gaben von Glukokortikoiden (Dexamethason) zu einer Stimulation der Insulinproduktion kommen (OSLER 1962 (beim Menschen); KROTKIEWSKI et al. 1970 (bei der Ratte)).

Unerwartet war der von uns erzielte Effekt auf die S c h i l d d r ü s e, die sich in gleicher Weise an dem Reboundphänomen beteiligt (Abb. 4). Aus den bisher dargestellten Ergebnissen wird die Reaktionsweise von Nebennieren- und Körpergewicht verständlich, zumal ja angenommen werden muß, daß die verabreichten Glukokortikoide speziell am adreno-hypophysären System angreifen.

LANGER et al. (1969) fanden bei der erwachsenen Ratte keine Änderung der Schilddrüsenfunktion nach Dexamethason (150 µg/200 g Körpergewicht per os täglich für 2-8 Tage). Wenn aber gleichzeitig eine Stress-Situation hinzukommt, so führt dies zu einer erhöhten Schilddrüsenfunktion. Stress ohne Gabe von Dexamethason hemmt die Schilddrüsenfunktion, d.h., eine Erhöhung der ACTH-Produktion führt zu einer verminderten TSH-Produktion. KRACHT et al. (1953) sprechen bei erwachsenen Ratten von einem "thyreocorticotropen Phasenwechsel in der Sekretionsbiologie des HVL". GELOSO (1958) konnte nachweisen, daß die fetale Schilddrüse in der späten Gravidität bereits Thyroxin sezernieren kann und diese Funktion hypophysär gesteuert wird (s. a. GANGONG et al. 1956; KENDALL 1962).

Zentraler Angriffspunkt ist in unserer Untersuchung somit die H y p o p h y s e , die sich ebenfalls an dem 'Rebound' beteiligt (Abb. 5). Ob die von uns verwandten Glukokortikoide dabei sekundär über die in der Fetalzeit noch unreifen hypothalamischen Zentren im Zwischenhirn oder primär an der Hypophyse (RUSSEL et al. 1969) angreifen, läßt sich mit unserer Versuchsanordnung nicht entscheiden. JOST et al. (1966a, b) konnten mit sehr difficilen Techniken die übergeordnete Bedeutung des Hypothalamus wahrscheinlich machen.

Lange Zeit galt die Funktionsbereitschaft des perinatalen HVL-NNR-Systems als umstritten (GREGOIRE 1957, 1961; SCHAPIRO et al. 1964; MILKOVIC et al. 1963; DOERING et al. 1969 u. a.). Erst in jüngster Zeit konnte nachgewiesen werden, daß bereits einfache 'Eingriffe', z. B. Elektroschock und selbst einfache Berührung ("Handling") zu einer erhöhten adrenocorticalen Aktivität mit einer Erhöhung des Corticosteron-Plasmaspiegels führen (LEVINE 1967a, b; DENENBERG et al. 1967a, b; ZARROW et al. 1966, 1967, 1968a, b). Entsprechend führt die einseitige Adrenalektomie (KITCHELL 1950; KITCHELL et al. 1952a) auch bei neugeborenen Ratten zu einer Hypertrophie der kontralateralen Nebenniere über eine vermehrte Stimulation der ACTH-Sekretion. Auch das verzögerte Wachstum und die Unreife der Hypophyse (COETZEE 1956; COETZEE et al. 1957) nach Steroidapplikation an Rattenfeten zu unterschiedlichen Zeiten der Entwicklung weisen auf die postnatale Funktionsbereitschaft des HVL-NNR-Systems hin.

Unsere Befunde legen das Vorhandensein pluriglandulärer Regelkreise für das Endokrinium der neugeborenen Ratte unter Leitung der Hypophyse oder übergeordneter hypothalamischer Zentren nahe. Entsprechende Untersuchungen unseres Arbeitskreises in der pränatalen Phase (16.-21. Tag) sollen diese Befunde erweitern.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Vom 12. - 22. Tag der Gravidität wurden Wistarratten mit wirkungsäquivalenten Dosen von Cortison, Corticosteron und Dexamethason behandelt. Je ein Drittel der Neugeborenen wurde am Tage der Geburt, am 7. und am 14. Lebenstag getötet. Untersucht wurde das Verhalten der Körper-, Nebennieren-, Schilddrüsen- und Hypophysengewichte. Bei den Nebennieren wurde ferner die Zelldichte/Flächeneinheit und die Mitoserate untersucht.

Körper-, Schilddrüsen- und Hypophysengewicht zeigen bei den Neugeborenen gegenüber der Kontrolle einen deutlichen "Reboundeffekt" um den 7. Tag, während die Nebenniere ihren maximalen Rebound erst um den 12. Tag hat. Nach Dexamethason ist dieses Phänomen bei allen Parametern besonders ausgeprägt und auch am 14. Tag findet noch kein Ausgleich mit der Kontrollgruppe statt. Die überschießende Gewichtszunahme der Nebennieren geht mit einer Steigerung der Mitoserate in der Zona glomerulosa einher. Zudem deutet die am 7. und 14. Tag in der Zona glomerulosa und am 14. Tag in der Zona fasciculata in den mit Steroiden behandelten Gruppen beobachtete Reduktion der Kernzahl pro Fläche auf eine Zunahme zytoplasmatischer Elemente (Mitochondrien, Speicherung, endoplasmatisches Reticulum) in der Nebennierenrinde hin.

In der Fetalzeit führt die Steroidbehandlung eine Wachstumshemmung und Reifestörung der Hypophyse und der nachgeordneten endokrinen Organe herbei. Noch am Tage der Geburt kann dieser hemmende Effekt beobachtet werden, am deutlichsten bei der Hypophyse. Die Nebennieren zeigen eine Minderung der Mitosetätigkeit in der Zona glomerulosa am Tage der Geburt.

Das 'pluriglanduläre Reboundphänomen' wird gedeutet als überschießende 'Erholungsphase'. Im Mittelpunkt steht dabei die Hypophyse, die durch die Glukokortikoide nicht nur in ihrer kortikotropen, sondern offenbar auch in ihrer thyreotropen und somatotropen Partialfunktion beeinflußt wird.

F. SCHIFTTUM

ADDIS, T., H. GRAY: Body size and suprarenal weight.
Growth, 14 (1950), 81-92

ALEXANDER, D. P., H. G. BRITTON, V. H. JAMES, D. A. NIXON, R. A. PARKER, E. M. WINTOUR, R. D. WRIGHT: Steroid secretion by the adrenal gland of foetal and neonatal sheep.
J. Endocr., 40 (1968), 1-13

ALLEN, C., J. W. KENDALL: Maturation of the circadian rhythm of plasma corticosterone in the rat.
Endocrinology, 80 (1967), 926-930

ANDERSON, R. R., C. W. TURNER: Maintenance of adrenalectomized rats through conception, pregnancy and lactation.
Amer. J. Physiol., 205, 6 (1963), 1077-1079

ANGERVALL, L.: Alloxan diabetes and pregnancy in the rat.
Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 44 (1959)

--: Adrenalectomy in pregnant rats. Effects on offspring.
Acta endocr. (Kbh.), 41 (1962), 546-560

--, P. M. LUNDIN: Hypophysectomy in pregnant rats.
Acta endocr. (Kbh.), 42 (1963), 591-600

--, --: Corticosteroid action on the fetal thymus and spleen.
Endocrinology, 74 (1964), 986-989

--, --: Administration of cortisone to the pregnant rat. Effects on the lymphoid tissue of the offspring.
Acta endocr. (Kbh.), 50, 1 (1965), 104-114

--, A. MARTINSSON: Overweight in offspring of cortisone-treated pregnant rats.
Acta endocr. (Kbh.), 60, 1 (1969), 36-46

ANTOPOL, W.: Anatomical changes produced with excessive doses of cortisone in the normal mouse, the pregnant mouse, the fetus and the offspring.
Amer. J. Path., 29 (1953), 612-613

APGAR, V.: Medikamente in der Schwangerschaft. Anaesthesist, 15, 9 (1966), 289-290

BACA, Z. V., H. CHIODI: Developmental changes in the size and ascorbic acid content of the adrenals of white rats. Endocrinology, 76 (1965), 1208-1212

BAKER, B. L., W. L. WHITAKER: Growth inhibition in the skin following direct application of adrenal cortical preparations. Anat. Rec., 102 (1948), 333-347

BAKER, F. D., C. L. KRAGT: Maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal negative feedback-system. Endocrinology, 85 (1969), 522-527

BARRY, A. P., D. MEAGHER, F. GEOGHEGAN: The adrenal gland in pregnancy. Irish J. med. Sci., 364 (1956), 160-167

BEARDWELL, A.: Subcutaneus atrophy after local corticosteroid injection. Brit. med. J., 3 (1967), 600

BERG, B. N., E. B. SIGG, P. GREENGARD: Maintenance of pregnancy in protein-deficient rats by adrenocortical steroid or ACTH-administration. Endocrinology, 80 (1967), 829-834

BIERICH, J. R., D. SCHÖNBERG, E. ECKLER: Untersuchungen zur Dynamik des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems. Dtsch. med. Wschr., 87 (1962), 84-90

BINDER, C.: The function of the pituitary gland and the adrenal cortex during treatment with glucocorticoids. Acta med. Scand., 186, Suppl. 500 (1969), 71-75

BIRMINGHAM, M. K., E. KURLENTS: Inactivation of ACTH by isolated rat adrenals and inhibition of corticoid formation by adrenocortical hormone. Endocrinology, 62 (1958), 47-60

BLACK, W.C., R.S. CRAMPTON, A.S. VERDESCU, R.J. NEDGLEKOVIC, J.G. HILTON: Inhibitory effect of hydrocortisone and analogues on adrenocortical secretion in dogs. Amer. J. Physiol., 201 (1961), 1057-1060

BLOCH, E.: Hormone production by the fetal adrenocortical gland. Excerpta med. (Amst.) Int. Congr. Ser. 83 (1965), 785-789

BONGIOVANNI, A.M., A.J. McPADDEN: Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. Fertil. and Steril., 11 (1960), 181-186

BOROWICZ, J.W.: Some ultrastructural changes in adrenal cortical cells of the rat after hypophysectomy and following ACTH administration. Beitr. Path. Anat., 132 (1965), 441-468

BRODISH, A., C.N.H. LONG: ACTH-releasing hypothalamic neurohumor in peripheral blood. Endocrinology, 71 (1962), 298-306

BURROW, G.N.: A steroid inhibitory effect on adrenal mitochondria. Endocrinology, 84 (1969), 979-985

--, L.B. MORROW: Further studies on the steroid inhibition of adrenal protein synthesis. Endocrinology, 83 (1968), 18-24

BUSH, J.E.: Species differences in adrenocortical secretion. J. Endocr., 9 (1953), 95-100

--,: Chemical and biological factors in the activity of adrenocortical steroids. Pharmacol. Rev., 14 (1962), 317-445

CANIVENC, R.: Le placenta de Rat et son activité endocrine. Arch. Anat. (Straßbourg), 39 (1956), 1-95

CARPENT, G., L. DESCLIN: Progress of pregnancy and fetal morphology after early pituitary transplantations and hormonal therapy in the rat. Acta endocr. (Kbh.), 55 (1967), 10-30

CHASSAGNE, P.: Précautions thérapeutiques chez la femme enceinte.
Presse méd., 71 (1963), 1075-1078

CHOWERS, I., S. FELDMANN, J. M. DAVIDSON: Effects of intra hypothalamic crystalline steroids on acute ACTH secretion.
Amer. J. Physiol., 205 (1963), 671-673

CHRISTIANSON, M., J. CHESTER JONES: The interrelationships of the adrenal glands of mother and foetus in the rat.
J. Endocr., 15 (1957), 17-42

CLAVERT, J., P. BUCK, Y. RUMPLER: Actions tératogènes du soludécadron (Dexaméthason) chez la lapine.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 155 (1961), 1569-1571

--, Y. RUMPLER, J. V. RUCH: Action tératogène du phosphate de dexaméthasone chez le lapin en fonction des doses utilisées.
Bull. Ass. Anat. (Nancy), 125 (1965), 465-472

COETZEE, M. L.: Experimental study of the hypophysis in the fetal rat.
Anat. Rec., 124 (1956), 392-393

--, L. J. WELLS: Hypophysis-adrenal system in the fetal rat. Effect of hydrocortisone, cortisone, D. C. A., adrenalectomy and maternal hypophysectomy upon the hypophysis.
Amer. J. Anat., 101 (1957), 419-444

COHEN, A.: Influence de la décapitation du foetus de Rat sur la teneur en acide ascorbique de ses surrénales.
Action de la corticostimuline.
C. R. Acad. Sci. (Paris), 246 (1958), 1917-1919

--,: Croissance de la surrénale chez le foetus de Rat et le nouveau-né.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 153 (1959), 1956-1959

--,: Poids des surrénales du foetus de Rat décapié, injecté d' hydrocortisone ou de corticostimuline à divers stades du developpement.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 154 (1960), 1396-1400

COHEN, A.: Corrélation entre l' hypophyse et le cortex surrénal chez le foetus de Rat. Le cortex surrénal du nouveau-né.
Arch. Anat. micr. Morph. exp., 52 (1963), 277-407

CORBIN, A., G. MANGILI, M. MOTTA, L. MARTINI: Effect of hypothalamic and mesencephalic steroid implantations on ACTH feedback mechanisms.
Endocrinology, 76 (1965, a), 811-818

--, --, --, --, : Studies on steroid-central nervous system feedback mechanisms in relation to the problem of ACTH control.
Excerpta med. (Amst.) Int. Congr. Ser. 83 (1965, b) 544-555

COURRIER, R. A. COLOGNE, M. BACLESSE: Action de la cortisone administrée à la mère sur la surrénale du foetus de Rat.
C. R. Acad. Sci. (Paris), 233 (1951), 333-336

--, R. GUILLEMIN, A. COLOGNE, E. SAKIZ: Résponse cortico-surrénalienne à l' hormone hypophysaire corticotrope chez le Rat, en fonction du sexe.
C. R. Acad. Sci. (Paris), 252, 23 (1961), 3520-352

CRITCHLOW, V., R. A. LIEBELT, M. BAR-SELA, W. MOUNTCASTLE, H. S. LIPSCOMB: Sex difference in resting pituitary-adrenal function in the rat.
Amer. J. Physiol., 205 (1963), 807-815

CSABA, G., J. TÖRÖ, J. FISCHER: Effect of cortisone on the foetus of pregnant rats.
Acta paediat. Acad. sci. hung., 8, 2 (1967), 217-223

DAVIDSON, J. M., S. FELDMAN: Cerebral involvement in the inhibition of ACTH-secretion by hydrocortisone.
Endocrinology, 72 (1963), 936-946

DAVIS, M. E.: Pregnancy and administration of adrenal steroids.
J. Amer. med. Ass., 184 (1963), 522-523

DAVIS, M. E., E. J. PLOTZ: The effects of cortisone acetate on intact and adrenalectomized rats during pregnancy.
Endocrinology, 54 (1954), 384-395

DeCOSTA, E. J., M. A. ABELMAN: Cortisone and pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 64, 4 (1952), 746-767

DENENBERG, V. H., J. T. BRUMAGHIM, G. C. HALTMEYER, M. X. ZARROW: Increased adrenocortical activity in the neonatal rat following 'Handling'.
Endocrinology, 81 (1967, a), 1047-1052

--, M. X. ZARROW: Infantile stimulation, adult behavior and adrenocortical activity.
in: The post-natal development of phenotype. Proceedings of a symposium held in LIBLICE near Prague, September 18.-22. 1967 (b), 123-135
Academia Prague

DHOM, G., H. B. v. SEEBACH, G. STEPHAN: Der Geschlechtsdimorphismus der Nebennierenrinde der Ratte. Lichtmikrokopische und histometrische Untersuchungen.
Z. Zellforsch. (1971) im Druck.

DICZFALUSY, E.: Endocrine functions of the human feto-placental unit.
Fed. Proc., 23 (1964), 791-798

--,: Oestrogen and progesterone metabolism in the human feto-placental unit.
Mém. Acad. roy. Méd. Belg. II. Sér., 6 (1967, a), 111

--,: Steroid metabolism in pregnancy and in the feto-placental unit.
Excerpta med. (Amst.) Int. Congr. Ser., 132 (1967, b), 82-95

--,: Steroid metabolism in the human feto-placental unit.
Acta endocr. (Kbh.), 61 (1969, a), 649-664

DICZFALUSY, E.: Steroid metabolism in the feto-placental unit.
in: The feto-placental unit (Ed.: Pecile, A., C. Finci)
Excerpta med. (Amst.), Int. Congr. Ser., 170 (1969, b), 65-110

--, R. PION, J. SCHWERS: Steroid biogenesis and metabolism in the human feto-placental unit at mid-pregnancy.
Arch. Anat. micr. Morph. exp., 54, 1 (1965), 67-84

DIXIT, P. K., A. LAZAROW: Effect of blood sugar levels on glycogen content of hypophysis and adrenal glands.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 124 (1967), 719-724

DÖRING, G. K.: Wie soll ein akuter Schub einer rheumatischen Arthritis während der Schwangerschaft behandelt werden?
Dtsch. med. Wschr., 90 (1965), 1789

DOERING, C. H., R. B. CLAYTON: Cholesterol side-chain clearage activity in the adrenal gland of the young rat, development and responsiveness to adrenocorticotropin hormone.
Endocrinology, 85 (1969), 500-511

DOMM, L. V., P. LEROY: A method for hypophysectomy of rat fetus by decapitation.
Anat. Rec., 109 (1951), 395-396

DORP, A. W. van, H. W. DEANE: A morphological and cytochemical study of the postnatal development of rat's adrenal cortex.
Anat. Rec., 107 (1950), 265-282

DREWS, J.: Zum Wirkungsmechanismus der Steroidhormone.
Dtsch. med. Wschr., 91 (1966), 178-185

EGUCHI, Y.: Experimental studies on the adrenal cortex of the mouse-fetus.
I. Effects of maternal adrenalectomy on the adrenal of the fetus based on histology and volume determination.
Embryologia (Nagoya), 5, 2 (1960), 206-218

EGUCHI, Y.: Experimental studies on the adrenal cortex of the mouse-fetus.
II. Effects of various treatments of the mothers on the adrenals of the fetus.
Bull. Univ. Osaka Pref. Ser. B., 11 (1961, a), 29-36

--, : Atrophy of the fetal mouse adrenal following decapitation in utero.
Endocrinology, 68 (1961, b), 716-719

EISALO, A., S. TALANTI: Effect of Triparanol, Dexamethasone and corticotropic hormone on the adrenal cortex of the rat.
Ann. Med. exp. Fenn., 40, 4 (1962), 448-458

ELERT, R.: Die NNR-Funktion in der normalen und pathologischen Schwangerschaft.
Ned. T. Verlosk., 63 (1963), 57-76

ENDRÖCZI, E., K. LISSAK, M. TEKERES: Hormonal feedback regulation of pituitary-adrenocortical activity.
Acta physiol. Acad. Sci. hung., 18 (1961), 291-299

ENGEL, M. G., F. L. ENGEL: Influence of oxycel corticotropin on fatty acid and glucose metabolism in the rat.
Endocrinology, 58 (1956), 808-815

FACHET, J., M. PALKOVITS, K. VALLENT, E. STARK: Effect of a single glucocorticoid injection on the first day of life in rats.
Acta endocr. (Kbh.), 51 (1966), 71-76

FEKETE, G., P. GÖRÖG: The inhibitory action of natural and synthetic glucocorticoids on adrenal steroidogenesis at the adrenal level.
J. Endocr., 27 (1963), 123-126

--, S. SZEBERENYI: Analyse der NNR-Hemmwirkung einiger Verbindungen mit Glukokortikoid-Aktivität.
Endokrinologie, 49 (1965), 22-26

--, --, : Adrenal suppression caused by some new synthetic glucocorticoids.
Arzneimittel-Forsch., 18 (1968), 451-452

FLEISCHER, N., H. BATTARBEE: Inhibition by dexamethasone suppression of ACTH secretion in vivo by actinomycin B.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 126 (1967), 922-925

FRASER, C. F., T. D. FAINSTAT: Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone.
Pediatrics, 8 (1951), 527-533

--, H. KALTER, B. E. WALKER, T. D. FAINSTAT: The experimental production of cleft palate with cortisone and other hormones.
J. cell. comp. Physiol., 43 (1954), 237-259

--, B. E. WALKER, D. G. TRASLER: Experimental production of congenital cleft palate: genetic and environmental factors.
Pediatrics, 19 (1957), 782-787

FRAWLEY, T. F., H. KISTLER, T. SHELLEY: Effects of anti-inflammatory steroids on carbohydrate metabolism with emphasis on hypoglycemic and diabetic states.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 82 (1959), 868-885

FRENKEL, J. K., M. A. HAVENHILL: The corticoid sensitivity of golden hamsters, rats and mice; effect of dose, time and route of administration.
Lab. Invest., 12 (1963), 1204-1220

GANONG, W. F., D. M. HUME: Effect of hypothalamic lesions on steroid-induced atrophy of the adrenal cortex in the dog.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 88 (1955), 528-533

--, --, : The effect of graded hypophysectomy on thyroid, gonadal and adrenocortical function in the dog.
Endocrinology, 59 (1956), 293-301

GELOSO, J. P.: Recherches préliminaires sur la sécrétion de thyroxine par la thyroide du foetus de Rat en fin de gestation.
C. R. Acad. Sci. (Paris), 246 (1958), 168-171

GLENISTER, D. W., F. E. YATES: Sex difference in the rate of disappearance of corticosteron-4-C14 from plasma of intact rats. Further evidence for the influence of hepatic Δ4-steroid hydrogenase activity on adrenal cortical function.
Endocrinology, 68, 5 (1961), 747-758

GOTTSCHEWSKI, H. M.: Können Tierversuche zur Lösung der Frage nach der teratogenen Wirkung von Medikamenten auf den menschlichen Embryo beitragen?
Arzeneimittelforschung 15, 2 (1965), 97-104

GREGOIRE, A. Réponse aux agressions du système hypophyso-surrénalien chez le Rat nouveau-né.
C. R. Acad. Sci. (Paris), 244 (1957), 2420-2423

--, : Recherches histophysiologiques sur la surrénale du Rat au cours de la période périnatale.
Arch. Biol. (Liege), 72 (1961), 413-460

GUEGUEN, J.: Influence de la thérapeutique cortisonique (administrée à la mère durant la grossesse) sur l'état de son enfant à la naissance.
Presse méd., 70 (1962), 2441-2443

HALASZ, B.: Die Rückwirkung von Cortisonzufuhr auf den Bau der NNR nach Hypothalamusläsion.
Acta morph. Acad. Sci. hung., 6 (1966/56), 119-127

--, : Der zeitliche Ablauf von Veränderungen des Kernvolumens in der NNR.
Acta morph. Acad. Sci. hung., 8 (1958), 193-198

HARTL, H.: Welche Medikamente sollen in der Schwangerschaft nicht gegeben werden?
Med. Klin., 56 (1961), 1208-1209

HEARD, D. H., R. JACOBS, V. O'DONNELL, F. G. PERON, J. C. SAFFRAN, S. S. SOLOMON, L. M. THOMPSON, H. WILLOUGHBY, C. H. YATES: The application of C^{14} to the study of the metabolism of the sterols and steroid hormones.
Recent Progr. Hormone Res., 9 (1954), 383-410

HECHTER, O., G. PINCUS: Genesis of adrenocortical secretion.
Physiol. Rev., 34 (1954), 459-596

HERMANN, J., W. STAIB: Beziehungen zwischen Lipolyse, Glukoneogenese und Insulinsekretion nach Cortisolgabe an Ratten.
Europ. J. Biochem., 7 (1969), 427-433

HERRMANN, M.: Zum Problem der 'Rebound'-Versetzung an der NNR nach ACTH.
Endokrinologie, 50 (1966), 256-259

HODGES, J. R., M. T. JONES, M. A. STOCKHAM: Control of Corticotropin secretion.
in: Handbuch der experimentellen Pharmakologie XIV/3 'The adrenocortical hormones', Chapter 11, 215-255
Control of Corticotropin secretion
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, (1968)

HOFMANN, F. G., C. DAVISON: Observations on in vitro adrenal steroid synthesis in the rat.
Endocrinology, 54 (1954), 580-590

HOLLEY, M. P.: The size of nuclei in the adrenal cortex.
J. Path. Bact., 90 (1965), 289-299

HOTTINGER, A.: Insuffisance cortico-surrénale chez le nouveau-né de mère traitée par la cortisone.
Sem. Hôp. (Paris), 37 (1961), 2469-2471

--,: Risiken therapeutischer Maßnahmen für die Frucht.
Schweiz. med. Wschr., 93, 5 (1963), 201-207

HOUSSAY, B. A.: Acción de la insuficiencia suprarenal durante la prenez sobre la madre y el hijo.
Rev. Soc. argent. Biol., 21 (1945), 316-331
zit. nach: Christianson et al. 1957

INGLE, D. J.: Experimental steroid diabetes.
Diabetes, 5, 3 (1956), 187-192

--, G. T. FISHER: Effect of adrenalectomy during gestation on the size of the adrenal gland of newborn rats.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 39 (1938), 149-150

INGLE, D. J., R. SHEPPARD, J. S. EVANS, M. H. KUIZENGA: A comparison of adrenal steroid diabetes and pancreatic diabetes in the rat. Endocrinology, 37 (1945), 341-356

INKE, G., M. PALKOVITS: Über methodische Fragen zur Kernvariationsstatistik:
1.) Die Veränderungen des Zellkernvolumens in der zentralen und peripheren Zone des Schnittes auf Wirkung histologischer Verfahren.
2.) Einfluß der Fixierungsdauer auf die Kerngröße.
Acta Biol. hung., 8 (1958), 305-315

JOB, J. C., P. CANLORBE, R. MOULIAS, C. LABROUSSE, F. DELBARRE, A. ROSSIER: Croissance et corticothérapie.
Ann. Pédiat., Sem. Hôp. (Paris), 42 (1966), 128-136

JONES, J. M., C. W. LLOYD, T. C. WYATT: A study of the interrelationships of maternal and fetal adrenal glands of rats.
Endocrinology, 53 (1963), 182-191

JOSIMOVICH, J. B., A. J. LEDMAN, H. W. DEANE: A histophysiological study of the developing adrenal cortex of the rat during fetal and early postnatal stages.
Endocrinology, 54 (1954), 627-639

JOST, A.: Influence de la décapitation sur le développement du tractus génital et des surrénales de l'embryon de Lapin.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 142 (1948), 273-275

--, : La physiologie de l'hypophyse foetale.
Biol. méd. (Paris), 40 (1951), 205-229

--, : Problems of fetal endocrinology; the gonadal and hypophyseal hormones.
Recent Progr. Hormone Res., 8 (1953), 379-418

JOST, A.: L' analyse expérimentale de l' endocrinologie foetale.
in: Probleme der fetalen Endokrinologie S. 14 ff.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)

--, : La physiologie du cortex surrénal foetal et les interrelations endocriniennes entre la mère et le foetus.
Bull. Soc. roy. belge Gynéc. Obstét., 27 (1957), 1-16

--, : The role of fetal hormones in prenatal development.
Harvey Lect., 55 (1961), 201-226

--, : Problems of fetal endocrinology: The adrenal gland.
Recent Progr. Hormone Res., 22 (1966), 541-574

--, : Full or partial maturation of fetal endocrine systems under pituitary control.
Perspect. Biol. Med., 11 (1968), 371-375

--, R. JACQUOT, A. COHEN: Sur les interrelations entre les hormones cortico-surrénaliennes maternelles et la surrénale du foetus de Rat.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 149 (1955), 1319-1322

--. A. COHEN: Signification de l' atrophie des surrénales foetales du Rat provoquée par l' hypophysectomie (Decapitation).
Develop. Biol., 14 (1966, a), 154-168

--, J. P. DUPONY, A. MONCHAMPS: Fonction corticotrope de l' hypophyse et hypothalamus chez le foetus de Rat.
c. R. Acad. Sci. (Paris), 262 (1966, b), 147-150

JURAND, A.: The effect of hydrocortisone acetate on the development of mouse embryos.
J. Embryol. exp. Morph., 20 (1968) 355-366

KAISER, H., W. NIKOLOWSKI: Cortisonderivate in Klinik und Praxis
Thieme Verlag, Stuttgart 1968

KALTER, H.: Factors influencing the frequency of cortisone-induced cleft palate in mice.
J. exp. Zool., 134 (1957), 449-467

--, J. WARKANY: Experimental production of congenital malformations in mammals by metabolic procedure.
Physiol. Rev., 39 (1959), 69-115

KAMOUN, A., P. HABEREY: Demi-vie et taux de sécrétion de la corticostérone chez la Ratte gestante.
C. R. Soc. Biol. (Paris), 161, 12 (1967), 2611-2615

KENDALL, J. W.: Quantitative and temporal studies on effect of dexamethasone on corticosterone secretion in the rat.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 107 (1961), 926-928

--,: Studies on inhibition of corticotrophin and thyreotrophin release utilizing microinjections into the pituitary.
Endocrinology, 71 (1962), 452-455

--, A. K. STOTT, C. ALLAN, M. A. GREER: Evidence for ACTH secretion and ACTH suppressibility in hypophysectomized rats with multiple heterotopic pituitaries.
Endocrinology, 78 (1966), 533-537

KERSHBAUM, A.: Diabetogenic effect of fluorine-containing steroids.
Brit. med. J., 5351 (1963), 253

KINCL, F. A., M. HENZL, H. W. RUDEL: The influence of neonatal injection of cortisol in rats.
in: The post-natal development of phenotype
Proceedings of a symposium held in LIBLICE near Prague, September 18.-22. (1967), 307-318
Academia Prague

KITAY, J. I.: Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat.
Endocrinology, 68, 5 (1961), 818-824

KITCHELL, R. L.: Compensatory hypertrophy of the intact adrenal of fetal rats subjected to unilateral adrenalectomy.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 75 (1950), 824-827

--, L. J. WELLS: Functioning of the hypophysis and adrenals in fetal rats: effects of unilateral adrenalectomy, of cortisone and DOCA implants and of sexual hormones.
Endocrinology, 50 (1952, a), 83-93

--, --, : Functioning of the hypophysis and adrenals in fetal rats: effects of hypophysectomy, adrenalectomy, castration, injected ACTH and implanted sex hormones.
Anat. Rec., 112 (1952, b), 561-591

KNOBIL, E., W. L. CATON: The effect of hypophysectomy on fetal and placental growth in the rat.
Endocrinology, 53 (1953), 198-201

--, F. N. BRIGGS: Mechanism of fetal hypertrophy in the adrenalectomized pregnant rat.
Fed. Proc., 13 (1954), 80

--, --, : Fetal-maternal endocrine interrelations: the hypophyseal-adrenal system.
Endocrinology, 57 (1955), 146-152

KOHLHARDT, M., D. VOTH: Das morphologische Bild der Zona glomerulosa der NNR unter chemischer Adrenostase und ACTH-Blockade.
Klin. Wschr., 40, 18 (1962), 929-936

KOSSWIG, W.: Die biometrische Analyse von Zeit-Wirkungskurven mit unabhängigen Beobachtungswerten.
Referat Biom. Kolloquium, Bad Nauheim 1969, Veröffentlichung in Vorbereitung

--, : Die Aufspaltung der Wechselwirkung 1. Ordnung aus n x k-Tafeln.
Biometr. Z. 12, 3 (1970, a), 137-151

KOSSWIG, W.: Die Analyse der Wechselwirkungen Tier x Zeit in Zeit-Wirkungskurven mit korrelierten Beobachtungen. Referat 7th Int. Biom. Conf. Hannover 1970 (b), Publikation (Biometrics) in Vorbereitung

KRACHT, J.: Sog.' Rebound-Phänomen' an der NNR nach Zufuhr von Glukokortikoiden. Endokrinologie, 35 (1958), 290-296

--,: Morphokinese der NNR nach Anwendung von Cortison und Cortisonderivaten. Med. Welt, 3 (1959), 106-109

--,: The corticoid ' rebound-phenomenon' in the adrenal cortex of the rat. Biol. lat. (Milano), 13, 1 (1960, a), 1-11

--,: Auswirkungen intermittierender Corticoidgaben auf die sekundäre NNR-Atrophie. Endokrinologie, 39 (1960, b), 80-82

--,: Die NNR bei chemischer Adrenostase. Allergie u. Asthma, 7 (1961), 264-271

--,: Hemmung und Restitution der corticotropen Partialfunktion des HVL durch Glukokortikoide. Arch. klin. exp. Derm., 213 (1961), 252-256

--,: Vergleichende Untersuchungen über die Hypophysen-Hemmwirkung von 16-Methylenprednisolon. Mün. med. Wsch. 104, 21 (1962), 1022-1025

--, M. SPAETHE: Über Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und NNR: I. Der thyreocorticotrope Phasenwechsel in der Sekretionsbiologie des HVL. Virchows Arch. path. Anat., 323 (1953), 174-193

--, --,: Die Karyometrie der NNR und ihre Fehlerquellen. Z. wiss. Mikr., 62, 4 (1954), 227-233

KROTIEWSKI, M., J. KROTIEWSKI, P. BJÖRNTORP:
Effects of dexmethasone on lipid mobilisation in the rat.
Acta endocr. (Kbh.), 63 (1970), 185-192

KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, (1967)

L'AGE, M., B. OHLY, H. BROD, W. SEUBERT: Permessive role of glucocorticoids in the control of gluconeogenesis in vitro.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem., 350 (1969), 143-149

LANDING, B. H.: Studies on the anatomy of the human adrenal cortex in various functional states.
Ciba Foundation Coll. on Endocrin. Vol. 8 (1955), 52-69 'The human adrenal cortex'

LANGER, P., B. LICHARDUS: Thyroid function and its fluctuations during and after short-term stress and dexmethasone administration in rats.
Neuroendocrinology, 4 (1969), 112-121

LANGECKER, H., R. LURIE: Die Hemmung der Corticotropin-Sekretion durch Steroide.
Acta endocr. (Kbh.), 25 (1957), 54-58

LAPLANE, R., L. GEORGES-SANET: Le risque foetal des traitements endocriniens.
Presse méd. 76, 17 (1968), 783-787

LASCHET, U., W. HOHLWEG, C. CZECZATKA: Über die Wirkung von Cortison, ACTH und die Kombination beider Hormone auf die NNR und den Thymus der Ratte.
Endokrinologie, 37 (1959), 293-301

LEEMAN, S. E., D. W. GLENISTER, F. E. YATES: Characterization of a calf hypothalamic extract with adrenocorticotrophin-releasing properties:evidence for a central nervous system site for corticosteroid inhibition of adrenocorticotrophin release.
Endocrinology, 70 (1962), 249-262

LEVER, J.D.: Adreno-cortical histogenesis in the rat: with observation on lipid and ascorbic acid distribution.
J. Anat. (Lond.), 89 (1955), 293-300

LEVINE, S.: Maternal and environment influences on the adrenocortical response to stress in weanling rats.
Science, 156 (1967), 258-260

--, E.B. THOMAN: Maternal factors influencing subsequent adrenocortical activity in the offspring.
in: The post-natal development of phenotype.
Proceedings of a symposium held in LIBLICE near Prague, September 18-22. (1967), 11-122
Academia Prague

LINDER, A.: Statistische Methoden
Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart, 1964

LOEVY, H.: Cortisone-induced teratogenic effects in Mice.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 128 (1968) 841-844

LOHMEYER, H.: Cortison, Schwangerschaft und Mißbildungen des Neugeborenen.
Geburtsh. u. Frauenheilk., 21 (1961), 560-565

--,: Cortison-Therapie in der Schwangerschaft.
Med. Welt, 49 (1962), 2613-2615

LOMBARD DES GOUTTES, M.N.: Evolution pondérale des glandes endocrines et des glandes génitales annexes chez le Rat mâle de la naissance à la puberté.
Ann. Endocr. (Paris), 27, 2 (1966), 121-133

LORKE, D.: Zur Methodik der Untersuchungen embryotoxischer und teratogener Wirkungen an der Ratte.
Naunyn-Schmiedeberg' sArch. exp. Path. Pharmak., 246 (1963) 147-151

LORKE, D. Embryotoxische Wirkungen an der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak., 250 (1965), 360-382

LOWY, J., T. ALBEPART, J. R. PASQUALINI: ^{3}H-Corticosterone metabolism in the rat. Acta endocr. (Kbh.), 61 (1969), 483-493

MAN, J. C. de, J. DANKMEYER: L'activité mitotique dans l'écore surrénale dé l'embryon sous l'influence d'une surrénalectomie chez la mère. C.R. Ass. Anat., 86 (1955), 687-692

MARGULIS, R. R., C. P. HODGKINSON, P. J. HOWARD, E. I. GORDON: Effects of administration of ACTH and Cortisone during pregnancy upon mothers, developing fetuses and infants. J. clin. Endocr., 14 (1954), 779-780

MARTINI, L., F. FRASCHINI, M. MOTTA: Hypothalamic mechanisms and anterior pituitary functions. 1st Schering Symposium on Endocrinology, Berlin 1967 Pergamon Press, Vieweg 1969; Advances in the Biosciences No. 1

McCANN, S. M., A. FRUIT, B. D. FULFORD: Studies on the loci of action of cortical hormones in inhibiting the release of adrenocorticotrophin. Endocrinology, 63 (1958), 29-42

McKEOWN, T., W. R. SPURRELL: The results of adrenalectomy in the pregnant albino rat. J. Physiol., 98 (1940), 255-262

MERCIER-PAROT, L.: Influence de la cortisone et de l'hormone corticotrope sur la gestation et le développement postnatal du Rat. Thèse de Science naturelles; Maurice Declume, Lons-le-Saunier, 1957 zit. nach: Cohen (1963)

MERKLE, U.: Histologische Studie zur Morphokinese der NNR. Z. mikr.-anat. Forsch., 79 (1968), 460-476

MILKOVIC, K., S. MILKOVIC: The reactivity of the rat fetal pituitary-adrenal system during the last days of pregnancy.
Arch. Int. Physiol., 66 (1958), 534-538

--, --,: The influence of adrenalectomy of pregnant rats on the reactiveness of the pituitary-adrenal system of newborn animals.
Arch. Int. Physiol., 67 (1959), 24-28

--, --,: Reactiveness of fetal pituitary to stressful stimuli.
Does the maternal ACTH cross the placenta?
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 107 (1961) 47-49

--, --,: Studies of the pituitary-adrenocortical system in the fetal rat.
Endocrinology, 71, 5 (1962), 799-802

--, --,: Functioning of the pituitary-adrenocortical axis in rats at and after birth.
Endocrinology, 73, 5 (1963), 535-539

--, --,: Development of response to stress.
in: Progress in Endocrinology (Ed. Carlos Gual)
Excerpta med. found. (Amst.), (1969), 1077-1081

MITCHELL, F. L.: Steroid metabolism in the feto-placental unit and in early childhood.
Vitam. and Horm., 25 (1967), 191
zit. nach: Reynolds (1968)

MITRO, A., M. PALKOVITS: Karyometric studies on the reactivity of the adrenal cortex of newborn rats.
Acta endocr. (Kbh.), 63 (1970), 385-391

MIYAKE, T.: Studies on adrenocortical insufficiency induced by corticosteroid treatment.
Acta path. jap., 14, 2 (1964), 169-172

MORROW, L. B., G. N. BURROW, P. J. MULROW: Inhibition of adrenal protein synthesis by steroids in vitro.
Endocrinology, 80 (1967), 883-888

MOTTA, M., G. MANGILI, L. MARTINI: A 'short' feedback loop in the control of ACTH-secretion.
Endocrinology, 77 (1965), 392-395

--, G. LUGARO, F. PIVA, L. MARTINI: Hypothalamic and extra-hypothalamic mechanisms controlling adrenocorticotrophin secretion.
Mem. Soc. Endocr., 17 (1968), 3-18

MULLER, P., G. LEVY, J. Y. GILLET: Effects sur le produit de la conception de la corticothérapie administrative administrée à la mère au cours de la grossesse.
ref.: Presse méd., 73 (1965), 2639

NAEYE, R. L.: Infants of diabetic mothers: a quantitative, morphologic study.
Pediatrics, 35 (1965), 980-988

NICHOL, C. A., F. ROSEN: Adaptive changes in enzymatic activity induced by glucocorticoids.
in: Actions of hormones on molecular processes.
(Ed. G. Litwack), J. Wiley Inc., N. Y. (1964), 234-256

NOUMURA, T.: Development of the hypophyseal-adrenocortical system in the rat embryo in relation to the maternal system.
Jap. J. Zool., 12 (1959), 279-301

OEHLERT, W., B. SCHULTZE: Die Kerngröße als Ausdruck der synthetischen Aktivität des Kerns.
Beitr. path. Anat., 123 (1960), 101-113

OPPENHEIMER, E. H.: Lesions in the adrenals of an infant following maternal corticosteroid therapy.
Bull. Johns Hopk. Hosp., 114 (1964), 146-151

OSLER, M.: Addison' s disease and pregnancy. Acta endocr. (Kbh.), 41 (1962), 67-78

PALKOVITS, M.: Angaben und Hilfsmittel zur Auswertung von Kernvariationsuntersuchungen. Z. mikr.-anat. Forsch., 67 (1961), 343-355

PAPPRITZ, C.: Autoradiographische Untersuchungen zur Entwicklung der Nebennierenrinde der Ratte. Sym. Dtsch. Ges. Endocrin., 16 (1970), im Druck

PECILE, A., C. FINZI: The foeto-placental unit. Proceedings of an international Symposium held in Milan Italy, Sept. 4.-6., 1968 Excerpta med. Found. (Amst.), 1969

PERON, F. G., F. MONCLOA, R. I. DORFMAN: Studies on the possible inhibitory effect of corticosterone on corticosteroidogenesis at the adrenal level in the rat. Endocrinology, 67 (1960), 379-388

PFEIFFER, E. F., W. E. VAUBEL, K. RETIENE, D. BERG, H. DITSCHUNEIT: ACTH-Bestimmung mittels Messung des Plasma-Corticosterons der mit Dexamethason hypophysenblockierten Ratte. Klin. Wschr., 38, 19 (1960), 980-983

PICON, L. O.: Influence de l' hypophysectomie et de la surrénalectomie de la Ratte gestante sur le poids des foetus. C. R. Soc. Biol. (Paris), 151 (1957), 1314-1317

--, : Action de l' hypophyse et des surrénales maternelles sur le poids des surrénales du foetus de Rat. C. R. Soc. Biol. (Paris), 152 (1958) 1469-1472

PORTER, C.C., R.H. SILBER: The absorption and glycogenic activity of cortisone and hydrocortisone after parenteral administration to rats. Endocrinology, 53 (1953), 73-78

PORTER, J.C., J.C. JONES: Effect of plasma from hypophysial-portal vessel blood on adrenal ascorbic acid. Endocrinology, 58 (1956), 62-67

PREISLER, O.: Ist eine langdauernde Cortisonbehandlung in der Schwangerschaft für das Kind schädlich? Zbl. Gynäk., 82, 18 (1960), 657-659

PSCHYREMBEL, W.: Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen. Walter de Gruyter & Co., Berlin 1969, 185.-250. Aufl.

REISERT, P.: Sind ACTH-Präparate während der Schwangerschaft kontraindiziert? Med. Klin., 57 (1962), 1798

RETIENE, K., E. ZIMMERMANN, W. SCHINDLER, H.S. LIPSCOMB: Vergleichende Studie über endokrine Rhythmen bei Ratten. 13. Symp. Dtsch. Ges. Endocr., Würzburg, (1967), 318-321

--, E. ZIMMERMANN, W. SCHINDLER, J. NEUENSCHWANDER, H.S. LIPSCOMB: A correlative study of endocrine rhythms in rats. Acta endocr. (Kbh.), 57 (1968), 615-622

REYNOLDS, J.W.: Maturation of steroid metabolism in the perinatal period. Progress in endocrinology Excerpta med. Int. Congr. Ser., 184 (1968), 1082-1087

RICHARDS, J.B., R.L. PRUITT: Hydrocortisone suppression of stress-induced adrenal 17-hydroxy-corticosteroid secretion in dogs. Endocrinology, 60 (1957), 99-106

RINGLER, I.: Activities of adrenocorticosteroids in experimental animals and man. in: Methods in hormone research (Ed. R. I. Dorfman) III, A Chapt. 6, 227-336 Academic Press, New York - London, 1964

--, K. WEST, W. E. DULIN, E. W. BOLAND: Biological potencies of chemically modified adrenocortico-steroids in rat und man. Metabolism, 13, 1 (1964), 37-44

ROCHEFORT, G. J., J. ROSENBERGER, M. SAFFRAN: Depletion of pituitary corticotropin by various stresses and by neurohypophysial preparations. J. Physiol. (Lond.), 146 (1959), 105-116

ROLF, B. B.: Corticosteroids and pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec., 95 (1966), 339-342

ROOS, T. B.: Steroid synthesis in embryonic and fetal rat adrenal tissue. Endocrinology, 81 (1967), 716-728

ROSE, S., J. NELSON: Hydrocortisone and ACTH-release. Aust. J. exp. Biol. med. Sci., 34 (1956), 77-82

RUSSELL, S M., A. P. DHARIWAL, S. M. McCANN, F. E. YATES: Inhibition by Dexamethasone of the in vivo pituitary response to corticotropin-releasing factor (CRF). Endocrinology, 85 (1969), 512-521

SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1968

SAKHATSKAYA, T. S.: Corticosteroid biosynthesis by rat embryo adrenal glands. (russisch) Probl. Endokr. Gormonoter., 10, 5 (1964), 67-70

SASANO, N., H. MIYAZAWA, K. SHIMIZU, K. KOIZUMI: Stimulation of rat adrenocortical cells by glycyrrhizin with special references to its inhibitory effect on dexamethason-induced atrophy of the renal cortex. Tohoku. J. exp. Med., 90 (1966), 391-403

SCHABERG, A., C. A. de GROOT: Functional activity of fetal and neonatal rat adrenal cortex in vitro. Arch. int. Pharmacodyn, 146 (1963), 207-216

SCHAPIRO, S., J. MARMORSTON, H. SOBEL: Steroid feedback mechanism. Amer. J. Physiol., 192 (1958), 58-62

--, E. GELLER: Fetal-maternal adrenal cortical response to stress in the intact and hypophysectomized rat. Endocrinology, 74, 5 (1964), 737-741

SCHMIDT, J. G., G. HOFFMAN: Effects of ACTH on pregnant monkeys and their offspring. Endocrinology, 55 (1954), 125-141

SCHNÜRER, L. B.: Maternal and fetal response to chronic stress in pregnancy. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 80 (1963)

SCHÖNBERG, D., J. R. BIERICH: Untersuchungen zum Verhalten synthetischer Corticosteroide im menschlichen Organismus. Mschr. Kinderheilk., 108 (1960), 188-191

SCOW, R. O., S. S. CHERNICK: Effect of pituitary and adrenal hormones on ketosis in fasting pregnant rats. Amer. J. Physiol., 210, 1 (1966), 1-4

SEEBACH, H. B. v., G. DHOM: Die postnatale Entwicklung der Nebenniere bei der Ratte. Verh. Dtsch. Ges. Path., 53 (1969) 411-417

SEELIGER, H., K. LEMMEN, W. MAURER: persönliche Mitteilung

SINGER, B., M. P. STACK-DUNNE: The secretion of aldosterone by the rat adrenal.
J. Endocr., 12 (1955), 130-145

SKELTON, F. R., L. L. BERNARDIS: Effect of age, sex, hypophysectomy and gonadectomy on plasma corticosterone levels and adrenal weight following the administration of ACTH and stress.
Experientia (Basel), 22, 8 (1966), 551-552

SMELIK, P. G., C. H. SAWYER: Effects of implantation of cortisol into the brain stem or pituitary gland on the adrenal response to stress in the rabbit.
Acta endocr. (Kbh.), 41 (1962), 561-570

SNEDECOR, G. W., W. G. COCHRAN: Statistical methods.
Iowa state university press, 6th Ed., 1967

STAEMMLER, H. J.: Die endokrinen Beziehungen zwischen Mutter und Frucht.
Klin. Wschr., 38, 3 (1960), 97-103

STANGE, K., H. J. HENNING: Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik.
in: Graf/Henning/Stange
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1966

STARK, E., M. PALKOVITS, J. FACHET, B. HAJTMAN: Adrenocortical nuclear volume and adrenocortical function.
Acta med. Acad. Sci. hung., 21 (1965) 265-269

STEVANOVIC, D. V.: Pemphigus, Schwangerschaft und Cortisontherapie.
Hautarzt, 17 (1966), 118-121

SUNDER, J. H., J. V. BONESSI, W. R. BALASH, T. S. DANOWSKI: Hereditary Addison's disease in relation to diabetes mellitus.
New Engl. J. Med., 272, 16 (1965), 818-824

TONUTTI, E.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der NNR. Verh. dtsch. Ges. Path., 36 (1953), 123-158

--, F. BAHNER, E. MUSCHKE: Die Veränderungen der NNR der Maus nach Hypophysektomie und nach ACTH-Behandlung, quantitativ betrachtet am Verhalten der Zellkernvolumina. Endokrinologie, 31, 5 (1954), 266-284

TREADWELL, B. L. J., O. SAVAGE, E. D. SEVER, W. S. C. COPEMAN: Pituitary-adrenal function during corticosteroid therapy. Lancet, 1 (1963), 355-358

UEBERBERG, H., H. BLUM, K. LIEBRICH: Untersuchungen über den Einfluß von exogen zugeführtem Steroid auf den Kern der NNR-Zelle bei der Ratte. Verh. dtsch. Ges. Path., 51 (1967), 293-296

VECSEI, P., K. FARKAS, V. KEMENY, M. HARANGOZO: Incorporation of ^{3}H-progesterone activity into 18-OH-Corticosterone and 18-OH-11-Desoxy-Corticosterone, Aldosterone and corticosterone following treatment of formaldehyde and hydrocortisone, in pregnant and newborn rats and immediately post partum. Experientia (Basel), 20, 8 (1964), 458-459

VERNIKOS-DANELLIS, J.: Estimation of corticotropin-releasing activity of rat hypothalamus and neurohypophysis before and after stress. Endocrinology, 75 (1964), 514-520

VILLEE, C. A.: Placenta and fetal tissues, a biphasic system for the synthesis of steroids. Amer. J. obstet. gynec., 104 (1969), 406-415

VILLEE, D. B.: Development of endocrine function in the human placenta and fetus (first of two parts). New. Engl. J. Med., 281 (1969, a), 173-484

VILLEE, D. B.: Development of endocrine function in the human placenta and fetus (second of two parts)
New. Engl. J. Med., 281 (1969, b), 533-541

--, C. A. VILLEE: Synthesis of corticosteroids in the fetal-placental unit.
Proc. of the 2nd Int. Congr. Endocr. (Lond.), 1964, 709-713

VOGEL, H. G.: Intensität und Dauer der Wirkung von 6α-methyl-prednisolon und seinen Estern an der Ratte.
Acta endocr. (Kbh.), 50 (1965), 621-642

VOIT, K., W. TILLING: Dexamethason, ein neues Cortison-derivat.
Ärztl. Wschr. 14, 10 (1959), 184-187

WALAAS, E., O. WALAAS: Studies of the compensatory hypertrophy of the fetal adrenal glands in the albino rat, produced by adrenalectomy during pregnancy.
Acta path. microbiol. scand., 21 (1944), 640-672

WALKER, B. E.: Induction of cleft palate in rabbits by several glucocorticoids.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 125 (1967), 1281-1284

WARRELL, D. W., R. TAYLOR: Outcome for the fetus of mothers receiving prednisolone during pregnancy.
Lancet, 1 (1968), 117-118

WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik.
G. Fischer Verlag Stuttgart, 1967

WELLS, L. J.: Progress of studies designed to determine whether the fetal hypophysis produces hormones that influence development.
Anat. Rec., 97 (1947), 409

--,: Some experimental evidence of production of adrenotrophin in the fetal hypophysis.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 68 (1948), 487-488

WELLS, L. J.: Functioning of the anterior hypophysis in the fetal rat.
Comparative Endocrinology
Wiley and Sons, New York, 1959, 444 ff.

WHITACKER, W. L., B. L. BAKER: Inhibition of hair growth by the percutaneus application of certain adrenal cortical preparations.
Science, 108 (1948), 207-209

WIED, D. de: The blocking action of dexamethasone on pituitary ACTH release.
Acta endocr. (Kbh.), 40, Suppl. 67(1962), 75

--, The site of the blocking action of dexamethason on stress induced pituitary ACTH release.
J. endocr., 29 (1964), 29-37

--, I. A. MIRSKY: The action of Δ^1-hydrocortisone on the antidiuretic and adrenocorticotropic response to noxious stimuli.
Endocrinology, 64 (1959), 955-966

WEIDEMANN, H. R.: Derzeitiges Wissen über Exogenese von Mißbildungen im Sinne von Embryopathien beim Menschen.
Med. Welt, 24, 2 (1962), 1343-1349

YAKAITIS, A., L. J. WELLS: Hypophysis-adrenal system in the fetal rat.
Adrenals in fetuses subjected to cortisone, DCA, hypophyseoprivia and growth.
Amer. J. Anat., 98 (1956), 205-229

YATES, F. E.: Physiological control of adrenal cortical hormone secretion.
in: The adrenal cortex (A. B. Eisenstein)
J. A. Churchill Ltd., London, 1967, 133-183

YOSHIMURA, F., K. HARUMIYA, N. SUZUKI, S. TOTSUKA: Light and electron microscopic studies on the zonation of the adrenal cortex in albino rats.
Endocr. japon., 15, 1 (1968), 20-52

YOUNGLAI, E. V., M. STERN, W. LING, K. LEUNG, S. SOLOMON: Steroid metabolism in the feto-placental unit.
in: The foeto-placental unit (Ed. Pecile & Finzi)
Excerpta med. Found. (Amst.), (1969), 190-200

ZARROW, M. X., J. E. PHILPOTT, V. H. DENENBERG: Responsiveness of the adrenal gland of the neonatal rat.
in: The post-natal development of phenotype.
Proceedings of a symposium held in LIBLICE near Prague, September 18.-22. 1967, 137-150
Academia Prague

--, --, --, : Postnatal changes in the pituitary-adrenal axis of the rat.
Proc. Soc. exp. Biol., 128 (1968; b), 269-272

--, --, --, W. B. O' CONNOR: Localisation of ^{14}C-4-corticosterone in the two day old rat and a consideration of the mechanism involved in early 'handling'.
Nature, 218 (1968, a), 1264-1265

--, G. C. HALTMEYER, V. H. DENENBERG, J. THATCHER: Response of the infantile rat to stress.
Endocrinology, 79 (1966), 631-634

Geruhsamer Leser!

Ohne daß ich es nun beteuern möchte, magst du mir glauben, daß ich mir dieses Werk, meines Geistes Kind, als das schönste, vollkommenste und vortrefflichste aller Bücher gewünscht habe. Leider aber, wie' s einmal ist, schafft jedes Ding nur seinesgleichen.

Miguel de Cervantes Saavedra

(1547 - 1616)

G. DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. Georg DHOM möchte ich für die rege Anteilnahme und Förderung meiner Dissertation von Herzen danken. Herrn Dr. med. Harro SEELIGER gebührt mein Dank für die Fragestellung und die ständige Bereitschaft, mit Rat und Tat mitzuwirken.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Heinz UEBERBERG, der es mir ermöglichte, meine Untersuchungen in der von ihm geleiteten Abteilung für experimentelle Pathologie der Firma Dr. Karl Thomae GmbH in Biberach durchzuführen. Großen Dank schulde ich auch den intensiven Bemühungen von Herrn Professor Wilhelm KOSSWIG (Landwirtschaftliche Fakultät der Universität Bonn/Rhein) bei der biometrischen Auswertung meiner Befunde, die mit freundlicher Unterstützung der Firma C. H. Boehringer in Ingelheim auf ihrer IBM-Großrechenanlage durchgeführt werden konnten.

Dank sagen möchte ich auch den Damen und Herren, die mir unermüdlich bei der vielseitigen technischen Bearbeitung und besonders bei der sorgfältigen Erstellung der histologischen Präparate behilflich waren.

Homburg, im Frühjahr 1971

Werner Ott

H. LEBENSLAUF

Werner O t t , geboren am 21.10.1944 in Ebingen (Württemberg) als Sohn des Dr. med. Heinz Ott und seiner Ehefrau Irmgard geb. Spangenberg.

Nach Besuch der Volksschule in Ebingen setzte ich meine Ausbildung von 1956-1961 an den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweigschulen des Internates Salem am Bodensee fort. Das praxisbezogene Ausbildungssystem ermöglichte es mir, 1961 vor der Handwerkskammer in Überlingen die Schreiner-Gesellenprüfung abzulegen. Nach der mittleren Reife wechselte ich die Schule und bestand im Frühjahr 1965 an der Urspring-schule das Abitur. 1967 folgte die Ergänzungsprüfung für das Kleine Latinum vor dem Oberschulamt in Stuttgart.

Im Sommer 1965 hatte ich unter dem prägenden Einfluß der väterlichen Praxis das Studium der Medizin an der Leopold-Franzens-Universität in Innsbruck begonnen und bestand dort im Winter 1967/68 das 1. med. Rigorosum (Physikum + Vor-physikum). Während des ersten klinischen Semesters arbeitete ich bei Prof. Sauser am Anatomisch-histologischen Institut als Demonstrator. Im Winter 1968/69 setzte ich meine klinischen Studien an der Universität des Saarlandes in Homburg fort.

Dort begann ich bei Prof. Dhom am Pathologischen Institut im Frühjahr 1969 mit meinen tierexperimentellen Untersuchungen für die Dissertation. Die engen Beziehungen des Homburger Institutes zur Abteilung für Experimentelle Pathologie der Dr. Karl Thomae GmbH. ermöglichten es mir, die Fragestellung meiner Arbeit zu erweitern und im Sommer 1969 die weiteren Untersuchungen in Biberach durchzuführen.
Neben meinen klinischen Studien habe ich mich in verschiedenen Gremien um eine Reform des Medizinstudiums bemüht und versucht, die Kluft zwischen Theorie und Praxis zu überbrücken.